



JAFF



www.jaff.org.br
ISSN 2525-5010

JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA

VOLUME IX, N.3 | JULHO 2024

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE
CUSTO DO FARMACÊUTICO
TERAPIAS AVANÇADAS
DIRETRIZES CLÍNICAS
FARMACOECONOMIA**

Artigos Originais

Impacto Orçamentário dos Produtos de Terapias Avançadas no Sistema Único de Saúde

Budgetary Impact of Advanced Therapy Products in the Unified Health System

Denizar Vianna Araujo, Camile Giarretta Sachetti, Antonio Carlos Campos de Carvalho, Gesner Oliveira, Luccas Saqueto, André Pellizzaro, Antonio Macedo, João Pedro Mussi, Maria Paula Heck, Jéssica Portal Maia.

Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Prospective budget impact analysis of the rt-PCR test to identify EGFR gene mutations in patients with non-small cell lung cancer

Mario Jorge Sobreira-da-Silva, Isabela de Pinho Pestana, Wilson Follador, Annemeri Livinalli

Falência hepática aguda em adolescente após ingestão proposital de paracetamol com ideação suicida: um relato de caso

Acute liver failure in an adolescent after intentional ingestion of paracetamol with suicidal ideation: a case report

Simone Delevatti, Gabriel Rodrigues Martins de Freitas, Isabela Heineck, Samantha Zamberlan, Diego Gnatta

Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: Cost of Illness Analysis

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil: Análise do Custo da Doença

Suellen Mendes, Wallace Entringer Bottacin, Helena Hiemisch Lobo Borba, Ana Carolina Melchioris

Diretriz de manejo da febre no contexto do cuidado farmacêutico

Guideline for managing fever in the context of pharmaceutical care

Alice Paiva da Costa, Ana Paula de Oliveira Barbosa, Bárbara Manuella Cardoso Sodrê Alves, Rafael Mota Pinheiro, Laís Bié Pinto Bandeira, Felipe Melo Queiroz, Marcela Mofati Boechat, Nélcio Gomes de Moura Junior, Rodrigo Fonseca Lima, Tiago Marques dos Reis, Rafael Santos Santana

Indicadores para avaliação dos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária em Saúde: Uma revisão integrativa

Indicators for evaluating medication storage locations in Primary Health Care: An integrative review

Luciane Piva Klein e Diogo Pilger

Intervenções farmacêuticas em pacientes com Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva: Uma coorte retrospectiva

Pharmaceutical interventions in patients with Covid-19 in the Intensive Care Unit: A retrospective cohort

Gabriele Lenhart, Tatiana Hoffmann, Maria Cristina Werlang, Carine Raquel Blatt

Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia
Revista de Atención Farmacéutica y Farmacoeconomía
Journal of Pharmaceutical Care and Pharmacoeconomics

Revista trimestral de acesso livre que publica trabalhos revisados por pares
Una revista trimestral de libre acceso que publica trabajos revisados por pares
A quarterly peer-reviewed open-access journal

ISSN (versão online): 2525-7323

ISSN (versão impressa): 2525-5010

Vol. 9, n. 3 (jul. 2024)

Todo o conteúdo do periódico está sob a Licença Creative Commons do tipo (BY)

Todo el contenido está licenciado bajo una Licencia Creative Commons (BY)

All the content are licensed under a Creative Commons License (BY)



INAFF

Instituto Nacional de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia

Rua Alceu Amoroso Lima, 786 – Edf. Tancredo Neves Trade

Sala 312 - Caminho das Árvores – CEP 41820-770 – Salvador – BA



PharmaAccess

Alameda Salvador, 1057 – Cond. Salvador Business – Torre Europa

Sala 308 – CEP 41820-790 – Salvador – BA

CORPO EDITORIAL - JAFF

EQUIPE EDITORIAL - JORNAL DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E FARMACOECONOMIA

Editor institucional

Instituto Nacional de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia
Secretaria: Rua Alceu Amoroso Lima, 786 - Caminho das árvores
41820.770 Salvador, BA - Brasil
Site: www.jaff.org.br | e-mail: contato@jaff.org.br

CONSELHO EDITORIAL

Editor chefe

NOME: Lindemberg Assunção Costa
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8752-7301>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2760109828414842>
INSTITUIÇÃO: Departamento do Medicamento, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA); INAFF. Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

Editor científico

NOME: Pablo de Moura Santos
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6821-0141>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8259970317315008>
INSTITUIÇÃO: Departamento do Medicamento, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA); INAFF. Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

Assistente editorial

NOME: Juliana Ferreira Fernandes Machado
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5193-3009>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1975272970321573>
INSTITUIÇÃO: INAFF. Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

Editores de Seção

1. Assistência Farmacêutica

NOME: Lúcia C. B. Noblat
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7576-1096>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6695728353320968>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

2. Gestão

NOME: Cristina Mariano Ruas
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3535918051912413>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-8416>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG.
PAÍS: Brasil

3. Farmacoeconomia

NOME: Giacomio Balbinotto Neto
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-1932>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6751513272539561>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Porto Alegre, RS.
PAÍS: Brasil

4. Avaliação de Tecnologias em Saúde

NOME: Vânia Canuto
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-1932>
INSTITUIÇÃO: Ministério de Gestão e Inovação em Serviços Públicos (Brasil)
PAÍS: Brasil

CORPO EDITORIAL

NOME: Agnes Nogueira Gossenheimer
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7424-8426>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7121458935229774>
INSTITUIÇÃO: Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul
PAÍS: Brasil

NOME: Alexander Itria
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7500-0230>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7278290457268315>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de São Carlos, (UFSCAR). São Paulo, SP
PAÍS: Brasil

NOME: Ángel Sanz Granda
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9720-8654>
INSTITUIÇÃO: Weber Economía y Salud (WEYS) Madrid, Espanha.
PAÍS: Espanha

NOME: Bruno Salgado Riveros
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9701-2002>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5183695205482217>
INSTITUIÇÃO: grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (GEATS/UFPR)
PAÍS: Brasil

NOME: Camile Giaretta Sachetti
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-8339>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8091291729268002>
INSTITUIÇÃO: Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz/RJ
PAÍS: Brasil

NOME: Claudio Tafra
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3250-4776>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8982657590170197>
INSTITUIÇÃO: Nilo Saúde
PAÍS: Brasil

NOME: Cristina Mariano Ruas
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3535918051912413>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0275-8416>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, MG.
PAÍS: Brasil

NOME: Denizar Vianna Araújo
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1476496259670853>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3281-671X>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro, RJ.
PAÍS: Brasil

NOME: Diego Gnatta
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9675962880496063>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1049-8899>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
PAÍS: Brasil

NOME: Diogo Pilger
LATTES: <https://lattes.cnpq.br/1302232285829492>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-2688>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.
PAÍS: Brasil

NOME: Divaldo Pereira de Lyra Junior
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6712643081284954>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0266-0702>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Sergipe (UFS). Coordenador do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social. Aracaju, SE.
PAÍS: Brasil

NOME: Djanilson Barbosa dos Santos
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0519035993549253>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-1155>
INSTITUIÇÃO: Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Santo Antônio de Jesus, BA.
PAÍS: Brasil

NOME: Felipe Ferré
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-4782>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4576024816602810>
INSTITUIÇÃO: Assessor técnico e cientista de dados do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS).
PAÍS: Brasil

NOME: Francisca Sueli Monte Moreira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-750X>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5764849324594620>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
PAÍS: Brasil

NOME: Genário Oliveira dos Santos Júnior
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-2238>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5866423055354448>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

NOME: Gisélia Santana Souza
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-4896>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9984012006641169>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

NOME: Goldete Priszkulnik
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6033316027785524>
INSTITUIÇÃO: Sociedade Brasileira de Auditoria Médica
PAÍS: Brasil

NOME: Harrison Floriano do Nascimento
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5567-7017>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0432605542797378>
INSTITUIÇÃO: Mestre em Economia (UFES). Especialista em Economia da Saúde (UFG).
PAÍS: Brasil

NOME: Helaine Carneiro Capucho
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5438-7963>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0079781302123191>
INSTITUIÇÃO: Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB). Brasília, DF.
PAÍS: Brasil

NOME: Ivan Ricardo Zimmermann
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-7519>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7617045303937038>
INSTITUIÇÃO: Departamento de Saúde Coletiva da Universidade de Brasília (UnB). Brasília, DF.
PAÍS: Brasil

CORPO EDITORIAL - JAFF

NOME: Ivonete Batista de Araújo
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3166-1816>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3872552451523411>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal, RN.
PAÍS: Brasil

NOME: João António Catita Garcia Pereira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-9755>
INSTITUIÇÃO: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa, Portugal.
PAÍS: Portugal

NOME: João Manuel Braz Gonçalves
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1245-3715>
INSTITUIÇÃO: Universidade de Lisboa
PAÍS: Portugal

NOME: José Miguel do Nascimento Júnior
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5092973974103229>
INSTITUIÇÃO: Diretor Presidente da empresa JM Consultoria Farmacêutica. Florianópolis, SC.
PAÍS: Brasil

NOME: Joslene Lacerda Barreto
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-1621>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7212864955110687>
INSTITUIÇÃO: Departamento do Medicamento, Faculdade Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

NOME: Lídia Einsfeld
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5222-233X>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5410577832209508>
INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS.
PAÍS: Brasil

NOME: Lisiane da Silveira Ev
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6070-4179>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4821257969996926>
INSTITUIÇÃO: Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Ouro Preto, MG.
PAÍS: Brasil

NOME: Luciane Cruz Lopes
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-3275>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6475449159903039>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (UNISO) Sorocaba, SP.
PAÍS: Brasil

NOME: Lysandro Pinto Borges
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1547>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5015405877622893>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe (UFS), SE.
PAÍS: Brasil

NOME: Maicon Falavigna
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2637-6837>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6242018987560550>
INSTITUIÇÃO: HTANALYZE
PAÍS: Brasil

NOME: Marcelo Eidi Nita
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5832-0005>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7564004845467075>
INSTITUIÇÃO: Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE) São Paulo, SP.
PAÍS: Brasil

NOME: Márcio Galvão Guimarães de Oliveira
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7889>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7413684305204869>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal da Bahia (UFBA)
PAÍS: Brasil

NOME: Marení Rocha Farias
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4319-9318>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1955003761488344>
INSTITUIÇÃO: Departamento de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC.
PAÍS: Brasil

NOME: Marina Raijche Mattozo Rover
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2123-4493>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2998452751446895>
INSTITUIÇÃO: Departamento de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC.
PAÍS: Brasil

NOME: Mário Borges Rosa
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6922-8367>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1402932348444448>
INSTITUIÇÃO: Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP-Brasil) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais Belo Horizonte, MG.
PAÍS: Brasil

NOME: Masurquede de Azevedo Coimbra
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4620-2241>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7603417917591475>
INSTITUIÇÃO: Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul
PAÍS: Brasil

NOME: Mauro Castro
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-458X>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6452901126311012>
INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre, RS.
PAÍS: Brasil

NOME: Noemia Urruth Leão Tavares
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6180-7527>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5571710480939360>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF.
PAÍS: Brasil

NOME: Norberto Rech
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4808-4277>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/4309275898498567>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis, SC.
PAÍS: Brasil

NOME: Paulo Sérgio Dourado Arrais
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4502-8467>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6391182272759310>
INSTITUIÇÃO: II Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza, CE.
PAÍS: Brasil

NOME: Rafael Santana
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4481-210X>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6970798378260844>
INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília (UnB). Brasília, DF.
PAÍS: Brasil

NOME: Rand Randall Martins
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8062199269259772>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9668-0482>
INSTITUIÇÃO: Universidade do Rio Grande do Norte - UFRN
PAÍS: Brasil

NOME: Ranieri Camuzi
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5584-8039>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/0589073742671304>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro (RJ).
PAÍS: Brasil

NOME: Regina de Jesus Santos
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9121-7189>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8193321945243433>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.
PAÍS: Brasil

NOME: Ricardo Mesquita Camelo
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9025-0289>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8637068903068965>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
PAÍS: Brasil

NOME: Roberto Schneiders
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0135-2844>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2473061088211906>
INSTITUIÇÃO: Ministério da Saúde.
PAÍS: Brasil

NOME: Selma Rodrigues de Castilho
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0272-4777>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2212869015707673>
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal Fluminense (UFF). Niterói, RJ.
PAÍS: Brasil
ASSUNTOS: Farmacoepidemiologia, Cuidado farmacêutico, Gestão de Serviços Farmacêuticos.

NOME: Sérgio Prada
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7986-0959>
LATTES: Cra. 98 #18-49, Cali, Colombia
INSTITUIÇÃO: Fundación Valle del Lili
PAÍS: Brasil

NOME: Vera Lucia Luiza
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6245-7522>
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5695431457826528>
INSTITUIÇÃO: Escola Nacional de Saúde - Fiocruz - RJ
PAÍS: Brasil

NOME: Vicente Merino Bohórquez
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0315-3411>
INSTITUIÇÃO: Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena, Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla
PAÍS: Espanha

EQUIPE DE PUBLICAÇÃO

Editora: PharmaAccess
Alameda Salvador, 1057 - Cond. Salvador Business - Torre América
Sala 308 - CEP 41820-790 - Salvador - BA

Designer: Jean Pierre Dykeman, Nicole Santos Costa

Diagramação: Antônio Raimundo Cardoso

ARTIGO ORIGINAL

Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas
Prospective budget impact analysis of the rt-PCR test to identify EGFR gene mutations in patients with non-small cell lung cancer

Mario Jorge Sobreira da Silva¹, Isabela de Pinho Pestana², Wilson Follador³, Annemeri Livinalli⁴ .. 5

Intervenções farmacêuticas em pacientes com Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva: Uma coorte retrospectiva
Pharmaceutical interventions in patients with Covid-19 in the Intensive Care Unit: A retrospective cohort

Gabriele Lenhart¹, Tatiana Hoffmann², Maria Cristina Werlang³, Carine Raquel Blatt⁴ 13

Falência hepática aguda em adolescente após ingestão proposital de paracetamol com ideiação suicida: um relato de caso
Acute liver failure in an adolescent after intentional ingestion of paracetamol with suicidal ideation: a case report

Simone Delevatti¹, Gabriel Rodrigues Martins de Freitas², Isabela Heineck³, Samantha Zamberlan⁴, Diego Gnatta³ 26

Chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: Cost of illness analysis
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil: Análise de custo da doença

Suellen Mendes¹, Wallace Entringer Bottacin², Helena Hiemisch Lobo Borba³, Ana Carolina Melchior⁴ 33

Diretriz de manejo da febre no contexto do cuidado farmacêutico
Guideline for managing fever in the context of pharmaceutical care

Alice Paiva da Costa¹, Ana Paula de Oliveira Barbosa², Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves³, Rafael Mota Pinheiro⁴, Laís Bié Pinto Bandeira⁵, Felipe Melo Queiroz⁶, Marcela Mofati Boechat⁷, Nélcio Gomes de Moura Junior⁸, Rodrigo Fonseca Lima⁹, Tiago Marques dos Reis¹⁰, Rafael Santos Santana¹¹ 46

Indicadores para avaliação dos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária em Saúde: Uma revisão integrativa
Indicators for evaluating medication storage locations in Primary Health Care: An integrative review

Luciane Piva Klein¹ e Diogo Pilger² 59

Impacto orçamentário dos produtos de terapias avançadas no Sistema Único de Saúde
Budgetary impact of advanced therapy products in the Unified Health System

Denizar Vianna Araujo¹, Camile Giaretta Sachetti², Antonio Carlos Campos de Carvalho³, Gesner Oliveira⁴, Luccas Saqueto⁵, André Pellizzaro⁶, Antonio Macedo⁷, João Pedro Mussi⁸, Maria Paula Heck⁹, Jéssica Portal Maia¹⁰ 72

Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

Prospective budget impact analysis of the rt-PCR test to identify EGFR gene mutations in patients with non-small cell lung cancer

Mario Jorge Sobreira da Silva¹ (Orcid: 0000-0002-0477-8595), Isabela de Pinho Pestana¹ (Orcid: 0000-0002-2410-5179), Wilson Follador² (Orcid: 0000-0002-9055-6349), Annemeri Livinalli³ (Orcid: 0000-0003-2091-9113)

¹ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

² Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, Ministério da Saúde – Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Mario Jorge Sobreira da Silva. Instituto Nacional de Câncer, Rua Marquês de Pombal, 125 – Centro, 20230-240, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: mario.silva@inca.gov.br.

Como citar este artigo:

Sobreira-da-Silva MJ, Pestana IP, Follador W, Livinalli A. Análise de impacto orçamentário prospectivo do teste rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.5-12

Recebido em 29/09/2023.

Aceito para publicação em 23/02/2024.

RESUMO

Objetivo: estimar o impacto orçamentário com a incorporação do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Método:** foi realizada uma modelagem determinística, considerando um horizonte temporal de 5 anos (2023-2027). A população elegível foi estimada com base na análise da demanda de população aferida diagnosticada com CPCNP avançado ou metastático, e tratada com quimioterapia no SUS, entre 2015-2021. Os dados foram obtidos da base de dados do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA-SUS). Considerou-se no cálculo apenas o custo direto do teste rt-PCR. Estimou-se uma taxa de difusão da tecnologia em dois cenários. As incertezas atribuídas ao modelo foram testadas na análise de sensibilidade, aplicando-se variação de 25% para mais e para menos. **Resultados:** entre 2015-2021, 40.857 indivíduos com CPCNP foram tratados com quimioterapia no SUS. A população elegível a ser submetida ao teste de rt-PCR, no período de 2023-2027, foi estimada em 31.918 indivíduos. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos de uma possível adoção da tecnologia foi de R\$ 23.186.140,03 no cenário alternativo 1, e de R\$ 38.301.950,72 no cenário alternativo 2. Na análise de sensibilidade estimou-se um orçamento incremental de R\$ 17.389.605,03 para o melhor cenário e de R\$ 47.877.438,40 para o pior. **Conclusão:** A análise demonstrou que a incorporação do teste rt-PCR pode ser factível ao sistema de saúde, favorecendo o uso racional dos inibidores de tirosina quinase erlotinibe e gefitinibe.

Palavras-chave: Análise de Impacto Orçamentário de Avanços Terapêuticos; Genes Codificadores dos Receptores de Fator de Crescimento Epidérmico; Câncer de Pulmão; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: to estimate the budgetary impact of incorporating the rt-PCR test for identifying EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) into the Brazilian Unified Health System (SUS). **Method:** deterministic modeling was carried out, considering a 5-year time horizon (2023-2027). The eligible population was estimated based on the analysis of the demand of the measured population diagnosed with advanced or metastatic NSCLC and treated with chemotherapy in the SUS between 2015-2021. The data was obtained from the Outpatient Information System (SIA-SUS) database. Only the direct cost of the rt-PCR test was considered in the calculation. A technology diffusion rate was estimated in two scenarios. The uncertainties attributed to the model were tested in the sensitivity analysis, applying a variation of plus or minus 25%. **Results:** between 2015-2021, 40,857 individuals with NSCLC were treated with chemotherapy in the SUS. The population eligible to undergo rt-PCR testing in the 2023-2027 period was estimated at 31,918 individuals. The budgetary impact of a possible adoption of the technology was R\$ 23,186,140.03 in alternative scenario 1, and R\$ 38,301,950.72 in alternative scenario 2. The sensitivity analysis estimated an incremental budget of R\$ 17,389,605.03 for the best scenario and R\$ 47,877,438.40 for the worst. **Conclusion:** the analysis showed that incorporating the rt-PCR test could be feasible for the health system, favoring the rational use of the tyrosine kinase inhibitors erlotinib and gefitinib. **Keywords:** Budget Impact Analysis of Therapeutic Advances; Epidermal Growth Factor Receptor Coding Genes; Lung Cancer; Unified Health System.

Introdução

O câncer de pulmão (CP) é a segunda neoplasia mais incidente no mundo, com 2,2 milhões de casos (11,4%) diagnosticados em 2020, sendo a neoplasia com o maior índice de mortalidade (18%).¹ No Brasil, de acordo com a estimativa do INCA de 2023, o CP corresponde à terceira neoplasia mais incidente em homens, com 18.020 casos (7,5%), e a quarta mais incidente em mulheres com 14.540 casos (6,0%).²

O CP apresenta etiologia diversa, com dois principais tipos histológicos: pequenas células e células não-pequenas (CPCNP), compreendendo 15% e 85% dos cânceres de pulmão, respectivamente.³ A maioria dos pacientes descobrem a doença em estágio avançado (IIIb) e/ou metastático (IV) devido ao diagnóstico tardio, sendo a sobrevida em 5 anos próxima de 4%.¹

As primeiras alterações genômicas relatadas, mostrando sensibilidade às terapias alvo específicas no adenocarcinoma pulmonar, foram mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e rearranjos da quinase de linfoma anaplásico (ALK). Posteriormente, outras mutações foram identificadas como novos alvos terapêuticos, dentre elas, mutações do proto-oncogene B-Raf (BRAF), e rearranjos do proto-oncogene de tirosina quinase ROS (ROS1) e do receptor de tirosina quinase neurotrófico tipo 1 (NTRK).⁴

O EGFR é um receptor de tirosina quinase (TK), cuja sinalização tem importante papel na manutenção e crescimento dos tecidos epiteliais. A superexpressão decorrente de mutação do gene EGFR está associada com a patogênese, proliferação, invasão e metástase de vários tumores sólidos, incluindo CPCNP. Esta superexpressão é observada em cerca de 88% dos casos de CPCNP avançado.⁵

No Brasil, erlotinibe e gefitinibe estão entre os fármacos que compõem a classe terapêutica de inibidores de tirosina quinase EGFR, que foram incorporados ao rol de tratamento do Sistema Único de Saúde (SUS) em 2013, após recomendação favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).⁶⁻⁷ No entanto, a testagem molecular para identificar a mutação e assim, tornar o paciente elegível ao tratamento, ainda não foi incorporada ao rol de procedimentos disponíveis no SUS, sendo um entrave ao acesso de pacientes a essas tecnologias.⁸

Objetivo

O presente estudo se propôs a realizar uma análise do impacto orçamentário com a incorporação do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR, e assim elencar pacientes viáveis ao tratamento com os medicamentos erlotinibe e gefitinibe, já incorporados ao SUS, uma vez que é necessário maior esforço para garantir o acesso da população brasileira a um tratamento comprovadamente mais efetivo.

Método

Para a condução desta análise de impacto orçamentário foram utilizadas as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁹ na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos.

Os testes moleculares variam desde os mais simples até os altamente complexos. Testes simples são desenvolvidos para detectar um tipo de mutação em um determinado gene ou, em alguns casos, detectar as alterações mais comuns em um ou dois genes. Testes complexos, principalmente os testes de sequenciamento de próxima geração (NGS) conseguem detectar simultaneamente múltiplas alterações genéticas.¹⁰⁻¹¹

Os testes variam amplamente nas informações que fornecem e na sensibilidade, especificidade, abrangência, requisitos de tecido e tempos de resposta. Testes para mutações pontuais, inserções ou deleções são geralmente baseados em DNA extraído de tecido tumoral. Para este fim, existem numerosos métodos baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR).¹⁰⁻¹¹

Esta análise de impacto orçamentário foi desenvolvida com base em informações do teste rt-PCR, em razão de ser uma tecnologia de baixo custo em comparação aos testes complexos e pelo fato de já existir capacidade instalada no Brasil para realização do teste.

População alvo Pacientes com CPCNP

Os dados para estimar a população elegível foram obtidos do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/DATASUS), por meio dos arquivos referentes ao subsistema AQ – APAC de Quimioterapia. Esses

arquivos foram processados através do aplicativo TABWIN para a extração de tabelas. A extração dos dados foi realizada, inicialmente, com o uso das classes do CID-10, aplicando-as ao campo “ap_cidpri” (CID principal) para filtrar todos os registros de casos atendidos pelo SUS, posicionado no grupo C34 – Neoplasia Maligna dos Brônquios e dos Pulmões.

Na sequência, aplicou-se o filtro com o código de procedimento registrado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) – 0304020214 – QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO. Desta forma, foram obtidas as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) emitidas para essa indicação clínica no período de 2015 a 2021. Em seguida, foram realizados filtros que possibilitassem a identificação de potenciais pacientes elegíveis. Inicialmente foram selecionadas apenas as APAC tipo 1, sendo excluídas as de continuidade. Foram então selecionados os primeiros registros de quimioterapia para o tratamento de CP de cada Cartão Nacional de Saúde (CNS) codificado (variável “AP_CNPCN”), ordenando pelo registro mais antigo, identificado pela data de início do tratamento (“AQ_DTINTR”) e pela data de realização do procedimento (variável “AP_CMP”). Pacientes duplicados foram excluídos.

Assim, obteve-se a população atendida no SUS no período que deveriam ter realizado o teste de mutação do EGFR. Para verificar se havia crescimento linear neste período, aplicou-se o modelo de regressão, no qual verificou-se crescimento variável. Aplicou-se então o modelo de regressão polinomial para estimar a população elegível à realização do teste rt-PCR para identificação de mutação no EGFR no período de 2023 a 2027.

Custos

Neste estudo aplicou-se apenas o custo da aquisição do teste rt-PCR, pois assumiu-se a premissa de que os laboratórios especializados já existem e teriam capacidade instalada necessária para a realização do teste, não havendo a necessidade de aquisição de equipamentos ou ampliação de mão de obra.

Para o custo considerou-se a realização de um teste por paciente. O valor utilizado foi obtido do

portal de compras públicas, pregão nº 37, realizado em 2023, o qual corresponde a uma compra efetuada pelo Instituto Nacional de Câncer no valor de R\$ 1.200,00.¹²

Cenários

Para o cenário atual foi considerado o quantitativo total de pacientes elegíveis ao teste, mas que não o realizam, ou que o fazem com o uso de recursos privados (por exemplo, uso de voucher fornecido pela indústria farmacêutica). Como o código do procedimento não é disponível, atualmente no SIGTAP, não foi possível verificar se algum estabelecimento habilitado pelo SUS já realiza o teste, qual a quantidade de pacientes testados e qual o custo existente para o sistema público de saúde. Assim, considerou-se que, no cenário atual, 100% dos pacientes não realizam o teste pelo SUS, com custo zero para o sistema.

Para o cenário alternativo 1, haveria a incorporação do teste com uma taxa de difusão inicial de 20% e aumento gradativo anual, arbitrário, de 20%. Este aumento gradativo seria resultado de uma possível ampliação da rede de atendimento, sendo então, o cenário mais modesto.

Em um segundo cenário alternativo 2, haveria a incorporação do teste com uma taxa de difusão mais agressiva, iniciando com 100% dos pacientes realizando o teste desde o primeiro ano da incorporação, partindo da premissa que já há uma demanda estabelecida pela incorporação dos tratamentos. A taxa de difusão permaneceria em 100% ao longo dos anos, visto que, apesar da existência de outros tipos de teste para a mesma finalidade, o rt-PCR é menos oneroso.

Análise de sensibilidade

As incertezas atribuídas aos parâmetros do modelo foram testadas na análise de sensibilidade. O parâmetro escolhido para variar na análise determinística foi o preço de aquisição do rt-PCR, visto que existem diferentes fornecedores e marcas do teste. Aplicou-se a variação de 25% para mais e para menos, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde.⁹

Resultados

A população que iniciou quimioterapia, como primeira linha de tratamento, para CPCNP avançado ou metastático no Sistema Único de Saúde foi de 40.857 indivíduos. A Tabela 1 apresenta o número de novos usuários por ano.

Tabela 1. Número de indivíduos em início de quimioterapia, como primeira linha de tratamento, para o câncer de pulmão de células não pequenas no Sistema Único de Saúde, no período de 2015-2021

Ano	Usuários em quimioterapia
2015	5.516
2016	5.558
2017	5.988
2018	5.763
2019	6.041
2020	5.955
2021	6.036

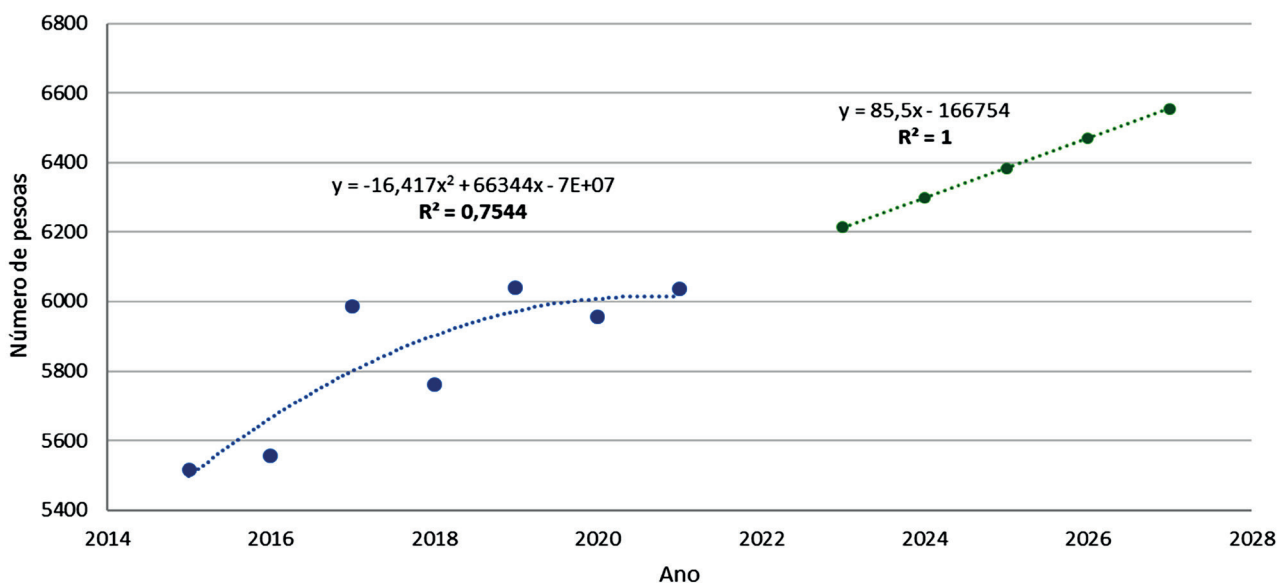
A população elegível a ser submetida ao teste de rt-PCR, no período de 2023 até 2027, foi estimada em 31.918 novos indivíduos. O valor do coeficiente de correlação polinomial para a série histórica (2015-2021) foi de $R^2 = 0,7544$. Após os devidos ajustes, a estimativa do coeficiente de correlação para a série estimada foi de $R^2 = 1,0$ (Figura 1).

O impacto orçamentário decorrente de uma possível adoção do teste rt-PCR para identificação da mutação no gene EGFR em pacientes diagnosticados com CPCNP, no âmbito do SUS, considerando um horizonte temporal de 5 anos, é apresentado na Tabela 2. A estimativa de impacto orçamentário total acumulado em cinco anos para o período considerando o cenário alternativo 1 foi de R\$ 23.186.140,03, e para o cenário alternativo 2 foi de R\$ 38.301.950,72.

A análise de sensibilidade determinística da alternativa 1, com melhor e pior cenário, é demonstrada na Figura 2. No melhor cenário, o impacto orçamentário em 5 anos foi estimado em R\$ 17.389.605,03, e no pior em R\$ 28.982.675,04.

A Figura 3 apresenta a análise de sensibilidade determinística da alternativa 2. Nesta condição, o impacto orçamentário em 5 anos do melhor cenário foi estimado em R\$ 28.726.463,04, e do pior em R\$ 47.877.438,40.

Figura 1. Demanda aferida, retrospectivamente (2015-2021), e população elegível estimada, prospectivamente (2023-2027), para uso do teste rt-PCR para identificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, no âmbito do Sistema Único de Saúde



Discussão

Na análise realizada foi possível observar um aumento da população diagnosticada, com CPNPC avançado ou metastático, e tratada com quimioterapia em primeira linha de tratamento. A estimativa de casos para o período de 2023-2027, também, demonstrou-se crescente, ratificando a necessidade de adoção de estratégias de diagnóstico molecular, no âmbito do SUS, que permitam a seleção do tratamento mais adequado aos pacientes. A análise dos

cenários demonstrou que a incorporação do teste rt-PCR pode ser factível ao sistema de saúde, favorecendo o uso racional dos inibidores de tirosina quinase erlotinibe e gefitinibe, à semelhança da incorporação, em 2019, dos testes de reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RTPCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da leucemia mieloide crônica (LMC) e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+).¹³

Tabela 2. Estimativa de Impacto Orçamentário da adoção do teste rt-PCR para identificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas, no âmbito do Sistema Único de Saúde

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (cenário base) (R\$)	Cenário Alternativo 1		Cenário Alternativo 2	
			Taxa de Difusão	IO Incremental (R\$)	Taxa de Difusão	IO Incremental (R\$)
Ano 1	6.213	0,00	20%	1.491.143,60	100%	7.455.718,01
Ano 2	6.298	0,00	40%	3.023.171,90	100%	7.557.929,74
Ano 3	6.383	0,00	60%	4.595.973,29	100%	7.659.955,49
Ano 4	6.469	0,00	80%	6.209.984,95	100%	7.762.481,19
Ano 5	6.555	0,00	100%	7.865.866,29	100%	7.865.866,29
Total	31.918	0,00	----	23.186.140,03	----	38.301.950,72

Legenda: IO: Impacto Orçamentário

Figura 2. Análise de sensibilidade do cenário alternativo 1

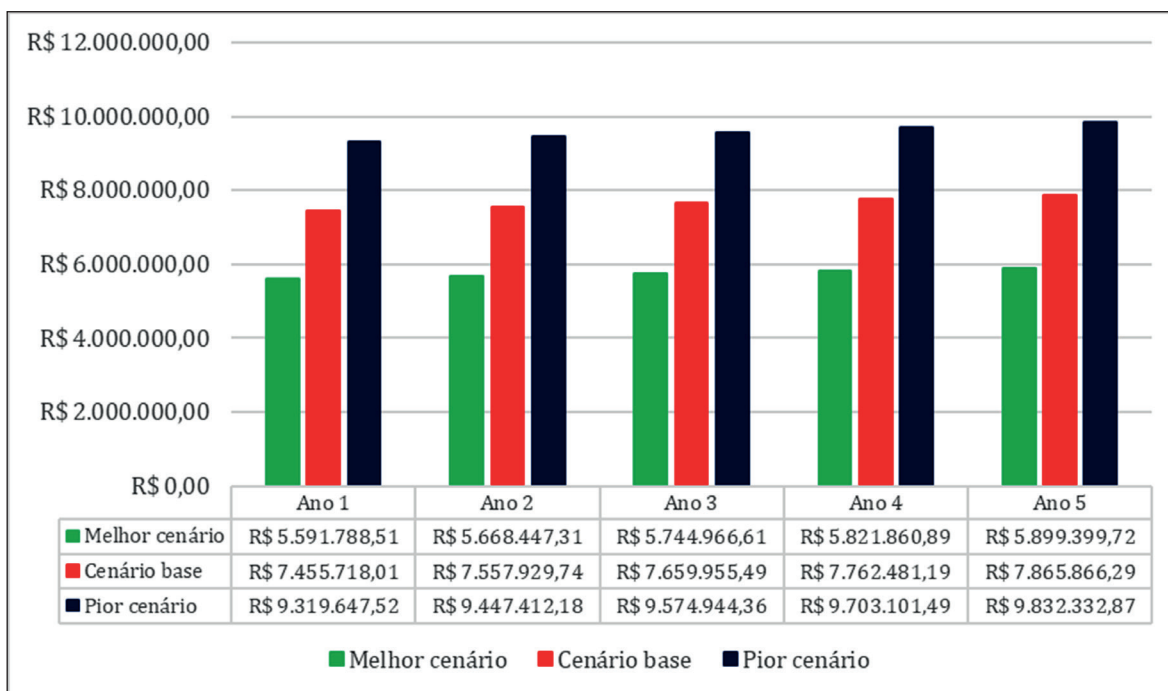
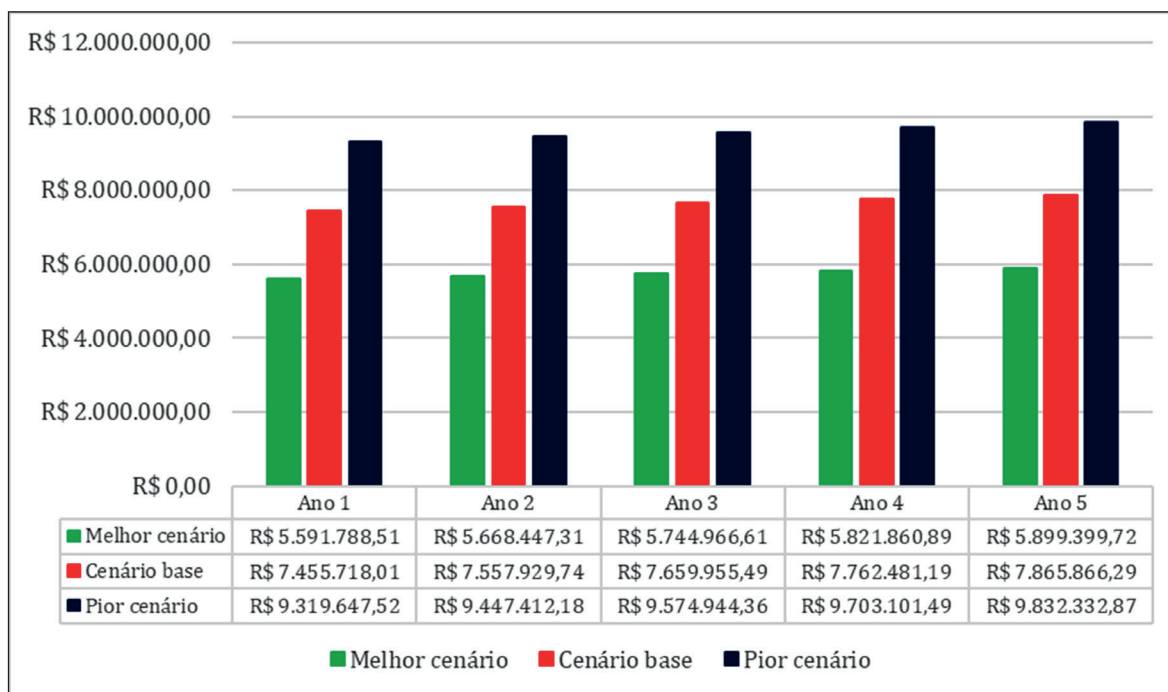


Figura 3. Análise de sensibilidade do cenário alternativo 2

O sequenciamento do gene EGFR com testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) é o método mais amplamente utilizado para identificar mutação de EGFR. Esse teste tem sido reconhecido como um importante teste a ser realizado ao diagnóstico, em pacientes com CPCNP, e assim definir pacientes elegíveis ao tratamento com gefitinibe ou erlotinibe, evitando que estes inibidores de tirosina quinase sejam prescritos para pacientes sem a mutação, eximindo o sistema de saúde de gastos desnecessários.¹⁴

O Colégio Americano de Patologistas, a Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC) e a Associação de Patologia Molecular (AMP), recomendam a realização de teste EGFR e ALK, juntamente com ROS1, HER2, MET, BRAF, KRAS e RET, em todos os pacientes com CPCNP.¹⁰

No entanto, uma pesquisa global da IASLC sobre a realização destes testes moleculares no CP revelou que entre 102 países participantes de cinco regiões geográficas (Ásia, Europa, América Latina, Estados Unidos/Canadá), a maioria dos 2.537 participantes relataram que menos da metade dos pacientes realizavam testes moleculares, sendo EGFR, ALK e ROS1 os três principais testes moleculares solicitados. As cinco barreiras apontadas em todas as regiões, incluíram o custo dos testes moleculares,

a qualidade do tecido/padrões do teste, a acessibilidade, a sensibilização e o tempo de resposta para os testes.¹⁵

No Brasil, em um estudo com dados obtidos de um banco de dados com 11.684 pacientes com CPCNP, atendidos em serviços públicos ou privados, no período de 2011 a 2016, verificou-se que somente 38% dos pacientes foram testados para mutação em EGFR (76% no setor privado, 24% no serviço público).¹⁵ Tais dados evidenciaram a escassez de testes para identificação de mutação EGFR no país, a grande disparidade entre os serviços públicos e privados, e que o acesso ao teste deve ser ampliado a fim de melhorar as taxas de sobrevivência no CP em nível nacional.

Nesse mesmo estudo, os pesquisadores realizaram no período de 2011 a 2013 o teste de mutação em EGFR em amostras recebidas de 3.364 pacientes, e detectaram a mutação em 25,5% (n=857) das amostras,¹⁶ corroborando com outro estudo realizado no período de 2013 a 2018, onde foram realizados 513 testes de mutação em EGFR com pacientes brasileiros, para os quais a mutação foi detectada em 22,5% dos pacientes.⁴

Com base nesta frequência de mutação na população brasileira, ao analisar os dados de uso dos me-

dicamentos erlotinibe e gefitinibe após incorporação no SUS, no período de 2014 a 2021, a quantidade de pacientes que recebeu o medicamento ficou cerca de 50% abaixo do que seria o esperado, se considerarmos que neste período um total de 342.271 indivíduos diagnosticados com CPNPC avançado ou metastático foram tratados com quimioterapia em primeira linha.¹⁷ Um dos motivos para esta baixa utilização dos medicamentos pode ser a não realização do teste. Assim, pode-se inferir que a incorporação do teste rt-PCR poderia impactar na ampliação do uso destes medicamentos.

Embora neste momento o teste rt-PCR se mostre como uma necessidade ainda não atendida, é crucial a atenção a outras alterações moleculares que ocorrem no tumor, elencadas anteriormente como recomendação dos especialistas em patologia. Assim, deve-se considerar a possibilidade de incorporação de outros testes, ou testes multi-genes que sejam indicados para nortear escolhas terapêuticas.

Cabe destacar que o *market share*, que corresponde à taxa de difusão e incorporação da tecnologia no mercado, em análises de impacto orçamentário baseado em dados de vida real deve considerar o quanto de conhecimento que os profissionais de saúde já tem sobre a nova tecnologia e a sua possibilidade de extensão do uso corrente, como fatores determinantes da velocidade de incorporação.¹⁸ Com base nesses pressupostos, na presente análise, partiu-se do princípio de que o conhecimento, por parte dos profissionais de saúde, da importância do uso do teste rt-PCR para identificação da mutação no EGFR é alta e que já existe capacidade instalada que permita rápida ampliação do uso da tecnologia no Brasil.

Os valores de impacto orçamentário apresentados nesta análise precisam ser considerados com cautela, visto que os cálculos foram baseados no custo de um único tipo e marca de teste, e que a população foi estimada por regressão.

Conclusão

A estimativa de impacto orçamentário total para o período considerando um cenário mais modesto, com taxa de difusão de 20% ao ano, foi de aproximadamente R\$ 23 milhões em 5 anos e para um cenário mais agressivo, com difusão de 100%, o impacto in-

cremental estimado foi de aproximadamente R\$ 38 milhões.

Contribuições dos autores

MJSS: concepção e planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; IPP: investigação e interpretação dos dados; WF: planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; AL: concepção e planejamento do estudo e na análise e interpretação dos dados; Todos os autores contribuíram na redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores não possuem conflitos de interesse relacionados ao presente trabalho.

Revisores responsáveis

Bruno Salgado Riveros e Ludmilla Gargano.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et. al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* 2021; 71:209–49.
2. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC, Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol* 2023; 69:3700.
3. Bender E. Epidemiology: The dominant malignancy. *Nature* 2014; 513:S2–S3.
4. Mascarenhas E, Gelatti AC, Araújo LH, Baldotto C, Mathias C, Zukin M, et. al. Comprehensive genomic profiling of Brazilian non-small cell lung cancer patients (GBOT 0118/LA-COG0418). *Thoracic Cancer* 2021;12(5):580–7.
5. Abdelgalil A, Al-Kahtani H, Al-Jenoobi F. Erlotinib. Profiles of drug substances, excipients, and related methodology. Academic Press, 2020.
6. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 62. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2013.
7. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 63. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2013.
 8. Aguiar Jr P, Roitberg F, Lopes Jr G, Giglio AD. Diferentes modelos para avaliar a relação custo-efetividade de inibidores de tirosina quinase do EGFR no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático no contexto do Sistema Único de Saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2020; ;46(4):e20180255.
 9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
 10. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et. al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2018; 142(3):321-46.
 11. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker testing for patients with advanced non-small cell lung cancer: real-world issues and tough choices. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2019; 39:531-42.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Ata de realização do pregão eletrônico n.º 00037/2023. Disponível em: http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/AtaEletronico.asp?co_no_uasg=250052&uasg=250052&numprp=372023&codigoModalidade=5&Seq=1&f_lstSrp=T&f_Uf=&f_numPrp=372023&f_coduasg=&f_codMod=5&f_tpPregao=E&f_lstICMS=T&f_dtAberturaIni=&f_dtAberturaFim=. Acesso em 20 setembro 2023.
 13. Brasil. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 475. Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+). Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, 2019.
 14. Medical Advisory Secretariat. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis. Ontario health technology assessment series 2010; 10(24):1–48.
 15. Smeltzer MP, Wynes MW, Lantuejoul S, Soo R, Ramalingam SS, Varella-Garcia M, et. al. The International Association for the Study of Lung Cancer global survey on molecular testing in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1482–96.
 16. Palacio S, Pontes L, Prado E, Arshad J, Ali R, Piha T, et. al. EGFR Mutation Testing: Changing Patterns of Molecular Testing in Brazil. *The oncologist* 2019; 24(4): e137–41.
 17. Sobreira-da-Silva MJ, Pestana IP, Follador W, Livinalli A. Análise do impacto orçamentário retrospectivo de Erlotinibe e Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas no contexto do Sistema Único de Saúde. *J Assis Farmaceutica Farmacoeconomia* 2023; 8(Suppl. 2); 10.22563/2525-7323.2023.v1.s2.p.127.
 18. Costa MGSD, Luna LC, Leite PHADC, Tura BR, Pinto M, Santos M. Revisão e proposta para atualização da diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário de tecnologia em saúde para o SUS. *J Bras Econ Saúde* 2019; 11(1): 73-86.

Este é um artigo publicado em acesso aberto sob a licença Creative Commons do tipo BY



Intervenções farmacêuticas em pacientes com Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva: Uma coorte retrospectiva

Pharmaceutical interventions in patients with Covid-19 in the Intensive Care Unit: A retrospective cohort

Gabriele Lenhart¹ (Orcid: 0000-0003-3312-1995), Tatiana Dourado Hoffmann¹ (Orcid: 0000-0003-3139-5319), Maria Cristina Werlang¹ (Orcid: 0000-0002-4636-3734), Carine Raquel Blatt¹ (Orcid: 0000-0001-5935-1196)

¹ Residência Multiprofissional Integrada em Saúde, Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre – UFCSA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:

Gabriele Lenhart. Universidade Federal de Ciências de Saúde de Porto Alegre. Rua Sarmento Leite, 245 - Centro Histórico, 90050-170 Porto Alegre, RS, Brasil.
E-mail: gabi.lenhart@hotmail.com

Como citar este artigo:

Lenhart G, Hoffmann T, Werlang MC, Blatt CR. Intervenções farmacêuticas em pacientes com Covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva: Uma coorte retrospectiva. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3.p.13-25

Recebido em 28/10/2023.

Aceito para publicação em 20/03/2024.

RESUMO

Objetivos: Descrever a atuação do farmacêutico clínico, perfil dos pacientes, medicamentos, exames, taxa de óbito e tempo de internação de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por Covid-19. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo não-comparado de pacientes adultos internados em UTI por Covid-19 no período de seis meses. Foram coletados os dados de dose, frequência e tempo de tratamento de antimicrobianos, corticosteroides, anticoagulantes, colchicina, ivermectina e bloqueadores neuromusculares e resultados dos exames de creatinina, D-dímeros, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e bilirrubina. Bem como, o motivo, quantidade e o desfecho das intervenções farmacêuticas realizadas. Os dados referem-se aos primeiros 15 dias de internação e foram coletados do prontuário eletrônico, portal Scola® de exames laboratoriais e do sistema de inteligência artificial NoHarm®. **Resultados:** Incluiu-se 174 pacientes, a média de idade foi de $61,8 \pm 14,1$ anos, tempo de internação de $17,3 \pm 14,4$ dias, sexo masculino (58,0%), com comorbidades prévias (95,4%), em uso de ventilação mecânica (75,4%) e mortalidade de 58,0%. Os antimicrobianos foram mais utilizados, seguido de corticosteroides e anticoagulantes. Idade, uso de ventilação mecânica, indicação para uso de anticoagulante, alteração de creatinina e ALT foram associados com o óbito. Foi realizada uma intervenção farmacêutica a cada 13,1 prescrições avaliadas, com uma taxa de aceitação de 86,8%. **Conclusões:** As intervenções farmacêuticas e seus desfechos mostraram a importância do farmacêutico no cuidado do paciente crítico com Covid-19 em conjunto com a equipe multiprofissional.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Unidades de Terapia Intensiva; Serviço de Farmácia Hospitalar; Assistência Farmacêutica; Inteligência Artificial.

ABSTRACT

Objectives: to describe the role of the clinical pharmacist, patient profile, medications, exams, death rate and length of stay in patients admitted to the intensive care unit (ICU) due to Covid-19. **Methods:** non-compared retrospective cohort study of adult patients admitted to the Covid-19 ICU from six months. Data on dose, frequency and treatment time of the following classes of medications were collected: antimicrobials, corticosteroids, anticoagulants, colchicine, ivermectin and neuromuscular blockers. And, exam results: creatinine, D-dimers, ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase) and bilirubin. As well as the reason, quantity and outcome of the pharmaceutical interventions carried out. Data refer to the first 15 days of hospitalization and were collected from the electronic medical record, Scola® laboratory exam portal and the NoHarm® artificial intelligence system. **Results:** 174 patients were included, the average age was 61.8 ± 14.1 years, length of stay was 17.3 ± 14.4 days, male (58.0%), with previous comorbidities (95, 4%), using mechanical ventilation (75.4%) and a mortality rate of 58.0%. Antimicrobials were the most used followed by corticosteroids and anticoagulants. Age, use of mechanical ventilation, indication of anticoagulants, changes in creatinine and ALT were associated with death. One pharmaceutical intervention was carried out for every 13.1 prescriptions evaluated, with an acceptance rate of 86.8%. **Conclusions:** Pharmaceutical interventions and their outcomes showed the importance of the pharmacist in the care of Covid-19 patients together with the multidisciplinary team.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Intensive Care Units; Pharmacy Service; Hospital, Pharmaceutical Services; Artificial Intelligence.

Introdução

A Covid-19 causada pelo emergente coronavírus SARS-CoV-2 pode se apresentar de formas variadas que incluem uma infecção assintomática até uma infecção severa com sintomas principalmente respiratórios, podendo o paciente desenvolver falência múltipla de órgãos e evoluir para óbito.^{1,2} Cerca de 17% a 35% dos pacientes hospitalizados com Covid-19 requerem tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido à insuficiência respiratória hipoxêmica.³

Nesse cenário, o tratamento clínico e o manejo dos pacientes internados pela Covid-19 se tornaram um grande desafio.⁴ Para os farmacêuticos atuantes em UTI, a prática rotineira que já era considerada instigante, pela complexidade das prescrições, risco de falência múltipla de órgãos, instabilidade do quadro clínico e múltiplas condições críticas⁵, se tornou ainda mais complexa, com o aumento de casos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Até o segundo semestre de 2021, nenhum tratamento se mostrou eficaz contra a infecção causada pelo SARS-CoV-2, e a busca por terapias eficazes continua sendo um desafio.⁶ Entretanto, algumas classes de medicamentos são utilizadas na prática clínica como terapia adjuvante, tais como: antivirais, inibidores de inflamação, heparinas de baixo peso molecular, plasmas e imunoglobulinas. A escolha da terapia pode variar de acordo com o perfil do paciente e o estágio da doença.⁷

A farmácia clínica está voltada para a prática do uso racional de medicamentos, na qual os farmacêuticos prestam cuidado ao paciente de forma a otimizar a farmacoterapia, promover saúde e bem-estar, e prevenir doenças.⁸ Estudos demonstram que a presença de um farmacêutico clínico na UTI está associada a menores eventos adversos a medicamentos e melhores desfechos clínicos, além da redução de custos.^{9,10,11} As intervenções farmacêuticas referem-se a uma série de ações nas quais os farmacêuticos fornecem cuidado individualizado e centrado no paciente, realizam e registram recomendações com o intuito de prevenir ou resolver os problemas relacionados aos medicamentos (PRMs).¹²

A atuação do farmacêutico hospitalar na pandemia da Covid-19 se mostrou bastante ampla, englobando estratégias para garantir a disponibilidade, a dispensação, o uso seguro dos medicamentos e garantir interação e comunicação facilitada e efetiva a equipe multidisciplinar de saúde.¹³ De acordo com García-Gil (2020), a presença do farmacêutico na UTI facilita o questionamento de dúvidas por parte das equipes clínicas multiprofissionais.¹⁴ Dessa forma, é possível maximizar a efetividade e minimizar os riscos associados às terapias medicamentosas que são inerentes ao cenário de pandemia atual.¹³

Objetivos

Descrever o perfil dos pacientes internados, principais medicamentos utilizados, aspectos clínicos presentes, exames laboratoriais, taxa de óbito e tempo de internação de pacientes internados por Covid-19 em uma UTI adulto. Além disso, visa descrever o perfil das intervenções farmacêuticas realizadas, os desfechos quanto à aceitação e demonstrar a importância da atuação do farmacêutico clínico no acompanhamento do paciente na UTI.

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo não-comparado em uma UTI de um hospital geral de um complexo hospitalar no sul do Brasil, originalmente com vinte leitos, que foram expandidos para vinte e oito destinados apenas a pacientes com Covid-19 devido ao aumento de casos da doença.

Foram incluídos pacientes internados na UTI por Covid-19, maiores de dezoito anos, que permaneceram no setor por mais de 48 horas, entre 01 de setembro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021, totalizando o período de seis meses. Excluiu-se pacientes com informações incompletas nos prontuários. A amostra foi identificada por censo com base em relatório de ocupação hospitalar disponibilizado para o setor de interesse.

Os dados foram coletados referente aos primeiros 15 dias de internação em planilha previamente estruturada, a partir do prontuário eletrônico no sis-

tema Tasy[®], portal Scola[®] de exames laboratoriais e pelo sistema de inteligência artificial NoHarm[®].

As variáveis coletadas relacionadas ao paciente foram: idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), comorbidades prévias a internação (transplante, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), HIV, câncer, hepatite, insuficiência renal crônica (IRC), obesidade, uso de azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina antes da internação, tempo de permanência na ventilação mecânica (VM), tempo de internação e desfecho (alta para andar ou óbito). Foram coletados dados de dose, frequência, dose diária e dias de uso das seguintes classes de medicamentos: antimicrobianos, corticosteroides, anticoagulantes, colchicina, ivermectina e bloqueadores neuromusculares (BNM). Em relação aos exames laboratoriais, foram monitorados os exames: creatinina, D-dímeros, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina.

O hospital em estudo possui uma equipe de farmacêuticos clínicos que atuam de forma ampla em todos os leitos do hospital e farmacêuticos clínicos residentes em unidade de terapia intensiva. Para esse estudo foram incluídas as intervenções farmacêuticas, realizadas pelo farmacêutico clínico de forma presencial com a equipe. O serviço de farmácia clínica utiliza, para registro das intervenções farmacêuticas, o sistema NoHarm[®] e este possui uma classificação própria para os tipos de intervenções, que podem ser: alergias, aprazamento, apresentação, conciliação de medicamentos, diluição/velocidade de infusão, ajuste de dose por função renal/hepática, dose extra, omissão de dose, sobredose, subdose, duplicidade, falta de documentação/fluxo de trabalho, forma farmacêutica, frequência, incompatibilidades, indicação/necessidade, interações medicamentosas, medicamento em falta, monitoramento, medicamento não-padronizado, orientação, protocolos, via de administração e outros. As intervenções relacionadas à dose foram agrupadas como ajuste de dose, para a apresentação dos resultados deste estudo. Foram coletados os dados de número de prescrições avaliadas, número de evoluções farmacêuticas realizadas em prontuário eletrônico, número e tipo de

intervenções farmacêuticas, desfecho (aceitas, não aceitas e não se aplica), e medicamentos envolvidos. Para a avaliação do aceite da intervenção foram excluídas as intervenções farmacêuticas não passíveis de aceite pelo prescritor, como por exemplo a identificação da necessidade de monitoramento (do nível sérico, de exames laboratoriais ou do tempo de tratamento) que é utilizado para sinalizar tal acompanhamento para o farmacêutico. Para essas intervenções foi aplicado o termo “não se aplica”.

Para o cálculo do IMC, foi utilizada a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁵ para os pacientes até 60 anos, conforme a escala da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)¹⁶ para os pacientes acima de 60 anos. Os resultados das variáveis qualitativas foram apresentados através de frequência e percentual e das quantitativas em média e desvio-padrão. A associação das variáveis qualitativas com os desfechos foi verificada pelo teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher, quando adequado e das quantitativas pelo teste t de Student e teste Mann-Whitney, quando simétricas e assimétricas, respectivamente. A quantidade de medicamentos foi calculada somando a quantidade dos diferentes medicamentos encontrados. Os medicamentos foram apresentados através da dose média, frequência média diária e tempo total de uso em média de modo que um paciente que tomou diferentes doses de um mesmo medicamento, foi atribuída a dose média, assim como a frequência média, mas os dias de uso foram somados. Foram considerados significativos os resultados cujo p-valor fosse <0.05. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa conforme parecer número 4.634.952.

Resultados

Foram incluídos 174 pacientes no estudo, com média de idade superior a 60 anos e com comorbidades prévias. A taxa de mortalidade foi de 58,0%, conforme apresentado na Tabela 01.

Tabela 01. Dados clínicos dos pacientes adultos (n=174) com Covid-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário no período de 01 de setembro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021.

Variável	Número de pacientes (n=174) ou média \pm desvio padrão	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	73	42,0
Masculino	101	58,0
Idade (anos)		
	61,8 \pm 14,1	
Necessidade de ventilação mecânica		
Sim	131	75,3
Não	43	24,7
Tempo de internação (dias)		
	17,3 \pm 14,4	
IMC (kg/m²)		
	28,9 \pm 7,3	
Desfecho		
Alta	73	42,0
Óbito	101	58,0
Comorbidades prévias		
Sim	166	95,4
Não	8	4,6
Transplante		
Renal	23	13,2
Hepático	19	82,6
	4	17,4
Asma		
	12	6,9
Doença pulmonar obstrutiva crônica		
	18	10,3
Hipertensão arterial sistêmica		
	102	58,6
Diabetes mellitus		
	53	30,5
HIV		
	1	0,6
Câncer		
	26	14,9
Hepatite C		
	9	5,2
Insuficiência renal crônica		
	14	8,0
Uso de medicamento prévio a internação para Covid-19		
Sim	14	8,0
Não	160	92,0
Azitromicina		
	13	7,5
Ivermectina		
	6	3,4
Outros		
	7	4,0
Presença de alteração nos exames nos primeiros 15 dias		
Creatinina	124	71,3
D-dímeros	151	86,8
ALT	64	36,8
AST	116	66,7
Bilirrubina total	17	9,8

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Durante os primeiros quinze dias de internação na UTI, considerando as classes de medicamentos incluídas no estudo, o número médio de medicamentos prescritos por paciente foi de 6,37. Anti-

microbianos foi a classe terapêutica mais utilizada, seguido pelos corticosteroides e anticoagulantes, conforme apresentado na Tabela 02.

Tabela 02. Dose média, frequência média, dose diária média e tempo de uso dos antimicrobianos, corticosteróides, anticoagulantes, colchicina, ivermectina e bloqueadores neuromusculares, utilizados pelos pacientes adultos com Covid-19 durante os primeiros 15 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Porto Alegre/RS, no período de setembro/2020 a fevereiro/2021.

Classe terapêutica	Medicamento	N pacientes (n=174)	%	Dose média	Frequência média	Dose diária média	Tempo de uso (dias)
Antimicrobianos	Meropenem, mg	95	54,6	893,3	3,0	2679,9	7,9
	Polimixina B, UI	74	42,5	1087172,3	2,0	2174344,6	7,5
	Azitromicina, mg	60	34,5	500	1,0	500	4,6
	Vancomicina, mg	57	32,8	1000	1,8	1800	5,5
	Piperacilina + Tazobactam, g	48	27,6	4,4	3,0	13,2	6,0
	Ampicilina + Sulbactam, mg	41	23,6	2902,4	3,7	10738,9	5,6
	Ceftriaxona, mg	50	28,7	1680,0	1,3	2184	6,5
Corticosteróides	Dexametasona, mg	144	82,8	6,0	1,0	6,0	9,5
	Metilprednisolona, mg	42	24,1	89,7	2,7	242,2	11,2
	Prednisona, mg	7	4,0	22,9	1,0	22,9	3,0
	Hidrocortisona, mg	30	17,2	66,7	3,4	226,78	6,0
Anticoagulantes	Heparina Subcutânea, UI	91	52,3	5000	2,4	12000	*
	Enoxaparina, mg	111	63,8	56,9	1,5	85,35	*
	Heparina	44	25,3	Infusão contínua	-	-	*
	Fondaparinux, mg	3	1,7	3,5	1,3	4,55	*
	Colchicina, mg	15	8,6	0,5	2,7	6,75	7,1
	Ivermectina, mg	16	9,2	13,9	1,0	13,9	2,1
BNM	-	97	55,7	-	-	-	-

Fonte: elaborado pelas autoras.

BNM: bloqueador neuromuscular

* Não foram coletados os dados, por serem muito variáveis ao longo da internação (velocidade de infusão) de acordo com exames clínicos dos pacientes.

As variáveis idade, uso de Ventilação Mecânica, indicação de anticoagulante, alteração de creatinina

e ALT foram associados significativamente com óbito, conforme Tabela 03.

Tabela 03: Associação bivariada entre as variáveis clínicas e alta ou óbito de pacientes adultos com Covid-19 durante os primeiros 15 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Porto Alegre/RS, no período de setembro/2020 a fevereiro/2021.

	Variável N	Alta		Óbito		p-valor
		%	N	%	N	
Sexo	Feminino	32	43,8	41	56,2	0,669
	Masculino	41	40,6	60	59,4	
Idade	Até 60 anos	37	62,7	22	37,2	0,000
	60 anos ou mais	36	31,3	79	68,7	
Índice de Massa Corporal	Média e DP	29,4	8,6	28,6	6,2	0,429
Ventilação mecânica	Sim	34	26,0	97	74,0	0,000
	Não	39	90,7	4	9,3	
Comorbidades prévias	Sim	69	41,6	97	58,4	0,722
	Não	4	50,0	4	5,0	
Creatinina*	Alterado	33	26,6	91	73,4	0,000
	Sem alteração	40	81,6	9	18,4	
D-dímeros*	Alterado	62	41,1	89	58,9	0,719
	Sem alteração	4	50,0	4	50,0	
Indicação de anticoagulação	Sim	30	34,1	58	65,9	0,035
	Não	36	50,7	35	49,3	
Alanina transaminase*	Alterado	25	39,1	39	60,9	0,569
	Sem alteração	41	43,6	53	56,4	
Aspartato transaminase*	Alterado	42	36,2	74	63,8	0,013
	Sem alteração	24	58,5	17	41,5	
Bilirrubina total*	Alterado	3	17,6	14	82,4	0,064
	Sem alteração	60	43,5	78	56,5	

Fonte: elaborado pelas autoras.

* Exames com alteração nos primeiros 15 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva.

Foram geradas 8252 prescrições, sendo que 8123 (98,4%) foram avaliadas pelo farmacêutico. 369 evoluções farmacêuticas foram realizadas em prontuário eletrônico. Além disso, foram registradas 621 intervenções farmacêuticas, resultando numa taxa de 1 intervenção para 13,1 prescrições avaliadas. Os tipos de intervenções farmacêuticas realizadas podem ser visualizados na Tabela 4.

Do total das intervenções farmacêuticas realizadas, 212 delas eram passíveis de aceite pelo prescritor e tiveram uma taxa de aceitação de 86,8%, sendo a mais frequente a de duplicidade (27,4%). Para as intervenções farmacêuticas onde não se aplica o aceite, podemos destacar a identificação da necessidade de monitoramento laboratorial (57,2%) de exames ou de medicamentos que é realizado pela própria equipe da farmácia clínica.

Tabela 04: Tipo e número das intervenções farmacêuticas realizadas nas prescrições de pacientes adultos com Covid-19 da Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário de Porto Alegre/RS, no período de 01 de setembro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021.

Tipo de Intervenção	Número	%
Monitoramento	355	57,17
Ajuste de dose	99	15,94
Duplicidade	58	9,34
Orientação	28	4,51
Frequência – Se Necessário	23	3,70
Apresentação	16	2,58
Não-padronizado	13	2,09
Tempo de tratamento	7	1,13
Indicação	7	1,13
Aprazamento	3	0,48
Forma farmacêutica	3	0,48
Via de administração	3	0,48
Substituição de medicamento em falta	2	0,32
Outros	2	0,32
Diluição/velocidade de infusão	1	0,16
Protocolos	1	0,16
Total	621	100

Fonte: elaborado pelas autoras.

SN: se necessário.

Em relação aos medicamentos envolvidos nas intervenções, a polimixina B foi o medicamento com mais intervenções (n=22), sendo majoritariamente relacionadas à dose do antimicrobiano (Tabela 5). A dexametasona teve 13 intervenções, a maioria referente ao tempo de tratamento.

Discussão

No presente estudo, encontramos uma taxa de 1 intervenção farmacêutica para 13,1 prescrições avaliadas de pacientes internados em UTI com Covid-19. A taxa de aceitação das intervenções foi de 86,8%. A identificação da necessidade de monitoramento do uso do medicamento pelo farmacêutico, de ajuste de dose e ocorrência de duplicidades foram as três intervenções mais frequentes.

O perfil dos pacientes adultos com Covid-19 internados em UTI inclui principalmente pacientes do sexo masculino de média de idade superior a 60 anos, com alta taxa de mortalidade e utilização ex-

pressiva de antibióticos, corticoides, bloqueadores neuromusculares e com necessidade de anticoagulação.

Por se tratar de uma doença emergente, o perfil dos pacientes mais acometidos pelo Covid-19 era desconhecido. De acordo com relatos da literatura mais recente, no período em que foi realizado a pesquisa, os pacientes internados em unidade de terapia intensiva por Covid-19 são a maioria do sexo masculino e com idade em torno de 60 anos¹⁷, como o que foi encontrado na amostra deste estudo. A taxa de mortalidade elevada, 58%, quando comparada a outros estudos, pode ser justificada pelo fato de ter sido realizada apenas com dados de pacientes internados em UTI, que são clinicamente mais graves e instáveis.^{18,19} Além disso, grande parte dos pacientes do estudo tiveram necessidade de ventilação mecânica, que foi associada ao desfecho óbito, o que pode justificar também a mortalidade elevada.

Em relação à presença de comorbidades, de acordo com uma meta-análise realizada sobre as caracte-

Tabela 05: Medicamentos envolvidos, motivos, quantidade e percentual das intervenções farmacêuticas em relação ao total das intervenções passíveis de aceite realizadas no período de 6 meses em pacientes adultos com Covid-19 em uma unidade de terapia intensiva de um hospital terciário de Porto Alegre/RS.

Medicamento	Tipo de intervenção	Número	%
Polimixina B	Dose	20	9,4
	Frequência	2	0,9
Dexametasona	Tempo de tratamento	7	3,4
	Dose	5	2,4
	Duplicidade	4	1,9
	Forma farmacêutica	1	0,5
Meropenem	Dose	4	1,9
	Duplicidade	3	1,4
	Frequência	3	1,4
	Indicação	1	0,5
Vancomicina	Dose	8	3,8
	Frequência	3	1,4
	Duplicidade	2	0,9
	Indicação	1	0,5
Heparina	Dose	5	2,4
	Duplicidade	2	0,9
	Frequência	2	0,9
	Apresentação	1	0,5
Anidulafungina	Dose	8	3,8
	Indicação	1	0,5

Fonte: elaborado pelas autoras.

terísticas epidemiológicas dos pacientes internados em UTI com Covid-19, a hipertensão foi a comorbidade prévia mais frequente na população, assim como demonstrado neste estudo. Além disso, a obesidade foi frequente em pacientes que desenvolveram complicações graves.²⁰

Com relação aos medicamentos utilizados nos primeiros quinze dias da internação, os achados foram semelhantes com a literatura levando em conta o período e as evidências científicas sobre tratamento do paciente com Covid-19. *The Surviving Sepsis Campaign Coronavirus Disease 2019* indica que a farmacoterapia potencial para pacientes adultos com Covid-19 grave ou em estado crítico que necessitam de UTI inclui corticosteroides sistêmicos, sendo recomendado a dexametasona em comparação a outros medicamentos dessa classe, e uso de trombotrófica venosa.²¹

O uso de antimicrobianos se mostrou bastante presente, principalmente os de espectro para bacilos gram-negativos (BGN) de forma empírica, como Meropenem e Polimixina B, o que está em concordância com o estudo retrospectivo realizado em Wuhan com 1495 pacientes, no qual 85% destes apresentaram BGN em culturas.^{22,23} A azitromicina foi utilizada por cerca de 34% da amostra e tem sido proposta como terapia adjuvante da Covid-19 devido à sua atividade antiviral e imunomoduladora, embora as evidências sobre seu uso não demonstram benefício. Apesar disso, a azitromicina tem sido utilizada, frequentemente em conjunto com hidroxiquina, que demonstrou não apresentar benefícios.²⁴

No presente estudo, a dexametasona na dose média diária de 6 mg com tempo de uso médio de $9,5 \pm 4,5$ dias foi o corticosteroide utilizado por 82,8% dos pacientes, o que justifica a intervenção farmacêutica

de tempo de tratamento ter sido a mais frequente e aceita para esse medicamento. O estudo clínico randomizado RECOVERY que utilizou dexametasona na dose de 6mg/dia durante 10 dias ou equivalente, mostrou que houve redução na mortalidade em 28 dias nos pacientes que receberam o medicamento e que estavam em ventilação mecânica ou em uso de oxigênio.²⁵

No que se refere a alteração de D-dímeros, um marcador bioquímico relacionado à coagulação utilizado na prática clínica, junto com outros exames, para determinação da necessidade de anticoagulação do paciente²⁶, 95% da população do estudo apresentou alteração nesta condição. No que diz respeito à trombotoprolaxia ou anticoagulação nesse perfil de pacientes, o uso é justificado pela evidência de trombos microvasculares nos pulmões de pacientes que foram a óbito pela Covid-19 e, também, por ser comum nessa população observar trombocitopenia, níveis aumentados de fibrinogênio e D-dímeros, além de outras alterações referentes à coagulação sanguínea.²⁷ De acordo com a evidência utilizada, o uso de anticoagulação é sugerido em pacientes com níveis muito elevados de D-dímeros ($> 3,0 \mu\text{g} / \text{mL}$)²⁸, esse valor de corte para a determinação da necessidade de anticoagulantes em dose de tratamento faz com que nem todo paciente com qualquer alteração de D-dímeros seja anticoagulado e isso justifica ter mais pacientes com alteração de D-dímeros do que com necessidade de anticoagulação.

A heparina de baixa peso molecular (HBPM), enoxaparina, foi o anticoagulante mais prescrito (65,5%). De acordo com Smith e colaboradores (2020) a HBPM foi sugerida como anticoagulante de escolha, quando comparada à heparina não fracionada (HNF), pela redução da necessidade de contato da equipe de saúde assistencial com os pacientes infectados. Entretanto, características específicas de cada paciente devem ser observadas para orientar a terapia, como resultados laboratoriais, função renal e presença de sangramentos.²⁹ Considerando que 71,3% dos pacientes tinham alterações de creatinina, indicando prejuízos na função renal, ajustes de dose e frequência ou até alteração da heparina devem ser consideradas para esses pacientes, isso justifica os tipos de intervenções farmacêuticas realizadas.

Outra particularidade dos pacientes estudados foi a associação significativa entre o uso de algum BNM (55,7%) com o desfecho óbito nessa população (71,4%). A necessidade do uso de BNM nos pacientes adultos em ventilação mecânica é justificada nos casos com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) moderada a grave, e nos que apresentam assincronia ventilatória persistente ou com necessidade de sedação profunda contínua.²¹ Um estudo prospectivo observacional multicêntrico demonstrou que os pacientes com Covid-19 apresentam um uso extenso e prolongado de BNM, e que não houve associação com uma menor taxa de extubação no 28º dia de curso da doença.³⁰

Outra variável que se mostrou significativa quando relacionada ao desfecho do paciente foi a alteração de AST. Foram observadas alterações tanto em AST quanto em ALT e, também, na bilirrubina total. A frequência das alterações é semelhante ao relatado na literatura, além de ser mais encontrado em pacientes graves.³¹ Entretanto, embora a associação entre o desfecho e essa alteração laboratorial tenha sido significativa, devemos levar em consideração também outros aspectos que podem causar essa alteração, como a hepatotoxicidade induzida por medicamentos, principalmente por se tratar de um estudo realizado em um período pandêmico onde muitos medicamentos foram utilizados em dosagens off-label.³¹

Ivermectina e colchicina têm sido utilizadas como outras estratégias para tratamento da Covid-19, menos de 10% da população estudada fez uso do medicamento durante os primeiros 15 dias de internação na unidade e não foi observado correlação entre o uso desses medicamentos com o desfecho clínico dos pacientes. Recente estudo clínico randomizado, investigou o uso de ivermectina na redução de sintomas em pacientes com a forma leve da doença, e demonstrou que não houve melhora significativa no tempo de resolução dos sintomas, além disso eventos adversos graves, como falência de órgãos foram relatados.³² A colchicina, utilizada juntamente em associação com outros medicamentos com propriedades anti-inflamatórias, foi utilizada em um estudo cujo objetivo foi avaliar o efeito deste medicamento sobre biomarcadores cardíacos e inflamatórios e sobre os desfechos clínicos em pacientes hospitaliza-

dos pela Covid-19.³³ O resultado apresentado pelos pacientes foi uma melhora significativa no tempo até a deterioração clínica, porém não demonstraram diferenças consideráveis nos níveis de troponina ou na proteína C reativa.³⁴

Em relação às intervenções farmacêuticas, a taxa de aceitabilidade de 87% é compatível com o relato na literatura, que pode variar de 47% a 100%,³⁶ e pode ser justificada pela comunicação verbal realizada pelo farmacêutico clínico na unidade de terapia intensiva diretamente com a equipe de saúde. Destaca-se que a presença do farmacêutico na UTI se deve a existência do programa de residência multiprofissional em Terapia Intensiva, que ocorre há 10 anos neste hospital.

Os antimicrobianos foram a classe terapêutica com mais intervenções farmacêuticas realizadas, seguido pelos corticosteroides. Isto pode ser justificado pelo alto consumo desses medicamentos em Unidade de Terapia Intensiva e pelo uso para a condição em questão. Estudos prévios demonstram que a classe dos anti-infecciosos é uma das principais responsáveis pelos PRMs.^{35,36} Além disso, dentre as intervenções passíveis de aceite, as relacionadas à dose dos medicamentos foram as mais frequentes na UTI, o que é de extrema importância para evitar prejuízos à condição clínica do paciente e garantir a efetividade do tratamento.³⁷

Tendo em vista esse panorama, a caracterização das intervenções farmacêuticas em pacientes com Covid-19, sua taxa de aceitação e o desfecho são as principais contribuições científicas para a literatura. Relatos de intervenções farmacêuticas no âmbito hospitalar, têm sido publicados com o intuito de compartilhar o avanço e a importância do serviço de farmácia clínica no Brasil.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como dados clínicos dos pacientes coletados diretamente do prontuário eletrônico a partir das evoluções das equipes multiprofissionais, e, por se tratar de um estudo retrospectivo, pode ter ocorrido uma subnotificação nos medicamentos utilizados previamente à internação por um viés de relato e memória. Além disso, os dados relacionados aos medicamentos foram coletados da prescrição eletrônica, podendo ser divergentes daqueles administrados para o paciente, no caso de suspensões

preparadas pela equipe ou quando prescritos “se necessário” ou “a critério da equipe médica”. Medicamentos em infusão contínua não tiveram sua taxa de infusão coletada, pelo fato de ter variação constante e não haver relatos do tempo em que o medicamento foi administrado em cada velocidade de infusão, não sendo possível assim calcular a dose que o paciente recebeu.

Conclusão

A presença de um serviço de farmácia clínica em um contexto de gravidade extrema, pode evitar erros de prescrição no que diz respeito à dose, frequência e tempo de tratamento indicado. Além disso, em um cenário de exceção, como a pandemia de COVID-19, a interação entre a equipe multiprofissional na tomada e discussão da decisão agrega valor e assertividade na escolha terapêutica para o tratamento do paciente.

Durante os primeiros quinze dias de internação na UTI, antimicrobianos, corticosteroides e anticoagulantes foram as classes de medicamentos frequentemente utilizadas, demonstrando a correlação com a Covid-19 ou complicações decorrentes dela ou da internação. Foi realizada uma intervenção farmacêutica para cada 13,1 prescrições avaliadas. As intervenções farmacêuticas foram de acordo com o perfil dos medicamentos utilizados e as características dos pacientes, a alta taxa de aceitação das intervenções mostrou a importância do profissional farmacêutico presencialmente na unidade no acompanhamento junto a equipe multiprofissional do paciente adulto com Covid-19 internado em UTI.

Contribuições dos autores

GL: investigação, metodologia, administração e planejamento e edição; TDH: redação, edição e curadoria dos dados; MCW: foi responsável pela revisão, edição e supervisão; CRB foi responsável pela revisão, edição, supervisão e análise formal.

Conflitos de interesse

Todos os autores declaram não haver conflito de interesse.

Revisores responsáveis

Sayuri Yamashita e Pablo de Moura Santos.

Referências

1. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020 Jun 10;251(3):228–48. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276767/>.
2. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg*. 2020 Aug;140:49–53. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255736/>.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Jul 10;324(8). [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>.
4. Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Res Social Adm Pharm*. 2020 Apr;17(1). [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129111/>.
5. Lemtiri J, Matusik E, Cousein E, Lambiotte F, Elbeki N. The role of the critical care pharmacist during the COVID-19 pandemic. *Ann Pharm Franc*. 2020 Oct;78(6). [acesso em 07 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540194/>.
6. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Aug 14];56(2):106053. [acesso em 05 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286256/>.
7. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020 Dec 15;889(2020):173644. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33053381/>.
8. Conselho Federal de Farmácia. Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2013 Sept 25. [acesso em 05 jul 2023]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.
9. Ervin JN, Kahn JM, Cohen TR, Weingart LR. Teamwork in the intensive care unit. *American Psychological Association*. 2018 May;73(4):468–77. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6662208/>.
10. Muñoz-Pichuante D, Villa-Zapata L. Benefit of Incorporating Clinical Pharmacists in an Adult Intensive Care Unit: A Cost-saving Study. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Nov 27];45(5):1127–33. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497354/>.
11. Arredondo E, Udeani G, Horseman M, Hintze TD, Surani S. Role of Clinical Pharmacists in Intensive Care Units. *Cureus* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 27];13(9):e17929. [acesso em 05 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660121/>.
12. Chiang L, Huang Y, Tsai T. Clinical pharmacy interventions in intensive care unit patients. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Sep 19;46(1):128–33. [acesso em 05 jul 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13265>.
13. Santolaya-Perrin R, García-Martín Á, Carrero-Fernández A, Torres-Santos-Olmo R. Hospital pharmacist experience in a multidisciplinary team in special care settings. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad Espanola De Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2020 Jun 12 [cited 2021 Nov 27];44(7):36–9. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533668/>.
14. García-Gil M, Velayos-Amo C. Hospital Pharmacist experience in the Intensive Care Unit: Plan COVID. *Farmacia Hospitalaria: Organo Oficial De Expresion Cientifica De La Sociedad*

- Espanola De Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2020 Jun 12;44(7):32–5. [acesso em 05 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533667/>.
15. Organização Mundial de Saúde - OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva: World Health Organization, 1998. (WHO/NUT/98.1.)
 16. Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta Multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) em América Latina el Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité asesor de investigaciones em Salud; 9-11 jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS, 2002.
 17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020 May 25;65(5):533–46. [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246302/>.
 18. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2020 Aug 25;93(3). [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436673/>.
 19. Goh KJ, Wong J, Tien J-CC, Ng SY, Duu Wen S, Phua GC, et al. Preparing your intensive care unit for the COVID-19 pandemic: practical considerations and strategies. *Crit Care*. 2020 May 11;24(1). [acesso em 12 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213774/>.
 20. Sales-Peres SH de C, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, Sales-Peres M de C, Pinto AC da S, Santiago Junior JF. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 17];14(5):389–97. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396969/>.
 21. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021 Jan 28;49(3):e219–34. [acesso em 07 jul 2023]. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/03000/surviving_sepsis_campaign_guidelines_on_the.21.aspx.
 22. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Sep 22;9(1). [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-020-00819-1>.
 23. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Antibioticoterapia para Covid19 sem evidência de infecção bacteriana. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://oxfordbrasilbm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidenciade-infeccao-bacteriana-revisao-sistematica-rapida/>.
 24. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Oct 6;19(2):147–63. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2020.1813024>.
 25. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17;384(8). [acesso em 11 jul 2023]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>.
 26. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papa-theou D, Melita H. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020 Sep 14;26(1):12–24. [acesso em 11

- jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492826/>.
27. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*[Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Nov 27];51(3):642–8. [acesso em 11 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809158/>.
 28. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2020 Jun;66(6):842–8. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/nx6WHFrjxhPV5CrzNmNfyJJ/?lang=en>.
 29. Smith K, Krajewski KC, Krajewski MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 Jul 6;77(21). [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628248/>.
 30. Courcelle R, Gaudry S, Serck N, Blonz G, Lascarrou J-B, Grimaldi D. Neuromuscular blocking agents (NMBA) for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *Crit Care*. 2020 Jul 19;24(1). [acesso em 07 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369441/>.
 31. Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World J Hepatol*[Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2021 Nov 27];13(9):1143–53. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34630881/>.
 32. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 4;325(14). [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>.
 33. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE, et al. Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Hellenic j of cardiol: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Nov 27];62(5):374–7. [acesso em 10 jul 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421583/>.
 34. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*. 2020 Jun 24;3(6):e2013136. [acesso em 07 jul 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767593>.
 35. Silva AC de S e, Sousa DS de C, Perraud EB de C, Oliveira FR de A, Martins BCC. Pharmacotherapeutic follow-up in a respiratory intensive care unit: description and analysis of results. *Einstein (São Paulo)*. 2018 Jun 21;16(2). [acesso em 11 jul 2023]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/nVckQ7N5pk5LCJQQHJkV-VQF/>.
 36. Araujo E de O, Viapiana M, Domingues EAM, Oliveira GS de, Polisel CG. Intervenções farmacêuticas em uma unidade de terapia intensiva de um Hospital Universitário. *Artigo Original. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 16];8(3):25–30. [acesso em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/d3f4/b6efa801eddec269686a503d0336ebb8f905.pdf>.
 37. Rosa AW da, Silva SR da, Jesus RA de, Teixeira DG, Alexandre MM, Sabec GZ. Classificação das intervenções farmacêuticas realizadas em unidade de terapia intensiva / Classification of pharmaceutical interventions carried out in an intensive care unit. *Braz J Dev* [Internet]. 2020 Jun 23;6(6):40165–76. [acesso em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/12116/10139>



Falência hepática aguda em adolescente após ingestão proposital de paracetamol com ideação suicida: um relato de caso

Acute liver failure in an adolescent after intentional ingestion of paracetamol with suicidal ideation: a case report

Simone Delevatti¹ (Orcid: 0009-0004-0084-5510), Gabriel Rodrigues Martins de Freitas² (Orcid: 0000-0001-9938-3977), Isabela Heineck¹ (Orcid: 0000-0002-8448-5994), Samantha Zamberlan³ (Orcid: 0000-0003-3095-6567), Diego Gnatta¹ (Orcid: 0000-0002-1049-8899)

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

³ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas.
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, Jardim Universitário, s/n, Castelo Branco, João Pessoa, PB, Brasil.
E-mail: gabriel.freitas@academico.ufpb.br

Como citar este artigo:

Delevatti S, Freitas GRM, Heineck I, Zamberlan S, Gnatta D. Falência hepática aguda em adolescente após ingestão proposital de paracetamol com ideação suicida: um relato de caso. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.26-32

Recebido em 14/11/2023

Aceito para publicação em 27/02/2024

Resumo

Atualmente, o paracetamol é um dos medicamentos analgésicos e antipiréticos mais consumidos pela sociedade, devido a isenção de prescrição médica e baixo custo, possibilitando maior facilidade de aquisição. O presente relato descreve um caso de intoxicação por paracetamol com evolução para insuficiência hepática e necessidade de transplante hepático. O caso descrito foi de uma adolescente de treze anos de idade, que ingeriu 15 comprimidos de paracetamol de 750 mg, com ideação suicida. A paciente foi atendida em uma Unidade de Saúde em um município do interior do Rio Grande do Sul, sendo transferida posteriormente para a UTI pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Rio Grande, e posteriormente transferida e acompanhada pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde realizou o transplante, teve boa aceitação do enxerto e começou a fazer uso dos imunossuppressores tacrolimo 10mg via oral duas vezes ao dia, prednisona 5mg via oral 2 comprimidos ao dia e sulfametoxazol + trimetoprima (400 + 80 mg) três vezes na semana para manutenção. Ressalta-se a importância da intervenção precoce, conscientização sobre o uso racional de medicamentos e a necessidade de regulamentações mais rigorosas para o acesso a medicamentos de venda livre.

Palavras-chaves: Relato de caso, paracetamol, intoxicação, transplante hepático, pediatria

Abstract

Presently, paracetamol stands as one of the most widely consumed analgesic and antipyretic medications within society. This prevalence is attributed to its non-prescription status and cost-effectiveness, facilitating widespread accessibility. This report delineates a case of paracetamol poisoning culminating in liver failure, necessitating liver transplantation. The subject, a thirteen-year-old with suicidal ideation, ingested 15 tablets of 750 mg. Initial treatment occurred at a Primary Health Care Unit in a municipality in the interior of Rio Grande do Sul, followed by pediatric ICU care at the University Hospital of the Federal University of Rio Grande. Subsequently, the patient was transferred and managed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, where a successful transplant ensued. Post-transplant, the patient received tacrolimus (10mg orally twice daily), prednisone (5mg orally twice daily), and Sulfametoxazol + Trimethoprim (400 + 80 mg) thrice weekly for maintenance. This case underscores the pivotal role of prompt intervention, fostering awareness regarding judicious drug utilization, and advocating for more stringent regulations pertaining to over-the-counter medication accessibility.

Keywords: Case report, acetaminophen, intoxication, liver transplantation, pediatrics.

Introdução

Cerca de 27% das intoxicações no Brasil são causadas por medicamentos. Destas, praticamente um quarto acontece por acidente e metade por tentativa de suicídio. Indubitavelmente, as evidências disponíveis permitem estabelecer uma correlação entre a automedicação e a acessibilidade generalizada aos medicamentos de venda livre. A referida prática apresenta implicações de magnitude considerável no contexto da saúde pública, delineando, assim, a necessidade imperativa de adotar medidas educacionais e regulamentares, com o objetivo de mitigar os riscos intrínsecos associados à automedicação.^{1,2,3}

Comportamentos autodestrutivos, como automutilação, podem desencadear ideiação suicida. Na adolescência, questões de identidade, problemas familiares e traumas podem resultar em atos impulsivos. O fácil acesso a medicamentos em casa, especialmente o paracetamol, outros analgésicos e antidepressivos, destaca-se como um fator contribuinte para o risco de desfechos fatais, caso o tratamento adequado seja adiado.^{4,5,6}

A partir deste cenário, o presente estudo tem por finalidade apresentar um relato de caso de uma adolescente de 13 anos de idade que teve intoxicação aguda por paracetamol com ideiação suicida e com consequências clínicas relevantes, sendo originado de um estudo prospectivo de coorte, descritivo, conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que possui aproximadamente 900 leitos.

A pesquisa foi submetida através da Plataforma Brasil para os Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP - HCPA) e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e aprovada sob número 3.458.868.

Relato do caso

Uma adolescente do sexo feminino, com 13 anos de idade, pesando 63 kg e medindo 1,64 metros de altura, natural do interior do Rio Grande do Sul, foi admitida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) após 4 dias de uma provável tentativa de suicídio por ingestão de 15 comprimidos de paracetamol (750 mg). A paciente apresentou insuficiência hepática aguda e foi submetida a um transplante hepático de emergência seis dias após a ingestão dos comprimidos. Sofreu com perda paterna quando ti-

na seis anos de idade, ficando em um estado melancólico e depressivo. Dormia abraçada na foto do pai, velava e visitava o cemitério com frequência.

A mãe da criança percebia sinais depressivos da adolescente, observando piora no desempenho escolar a ponto de não querer mais frequentar a escola. Também apresentava indícios de automutilação como cortes em braços e pernas. Após essas constatações, a mãe levou a filha para uma consulta com psiquiatra que prescreveu antidepressivos. O tratamento teve duração de apenas um mês, pois ao constatar que a filha havia tomado quatro comprimidos de uma só vez para conseguir adormecer, a mãe interrompeu o tratamento e encaminhou-a à unidade de saúde para uma avaliação psicológica, que não teve retorno.

Há histórico familiar de suicídio. A mãe informou que não sabia lidar com a situação e por vezes sentia-se irritada com o momento vivido. Com essas atitudes, o vínculo com a filha se tornou conturbado, dificultando o manejo com a adolescente.

No dia da exposição e intoxicação, a adolescente não apresentava qualquer alteração de comportamento, inclusive visitou familiares durante o dia e, a noite, ingeriu 15 comprimidos de paracetamol de 750mg, posteriormente apresentando dor epigástrica e vômitos, relatando para a sua mãe sobre o ocorrido, aproximadamente, cerca de duas horas após a ingestão. Em seguida, a mãe procurou atendimento na Unidade de Saúde da Santa Casa de Rio Grande (USSCRG), onde ficou internada por dois dias.

Exames foram realizados na USSCRG e ficando em observação, manteve-se sem alteração sensorial, apenas com queixa de dor abdominal e náuseas. No dia seguinte, foi prescrito N-acetilcisteína (**item A.1., Tabela 1**), porém a paciente apresentou vômito após a ingestão.

No segundo dia apresentou icterícia e colúria. Os exames de hemograma e enzimas hepáticas foram repetidos e foi constatada piora clínica, sendo então encaminhada para a UTI pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Rio Grande (HU-FURG) e iniciou-se o manejo com administração de N-acetilcisteína via oral, porém sem sucesso. No terceiro dia houve piora clínica com discurso desconexo, sensorio alterado e injúria renal aguda, sendo encaminhada para o HCPA no quarto dia após a exposição.

Tabela 1. Análise crítica dos medicamentos prescritos durante evolução da paciente

Prescrição	Descrição da dose e motivo do uso
A. Durante Internação no Hospital da FURG	
A.1. N-Acetilcisteína 600 mg via oral	Dose de Ataque: 8,400 mg (14 sachês). Dose de manutenção: 7 sachês de 4 em 4 horas. Antídoto para intoxicação com paracetamol.
B. Durante Internação no HCPA	
B.1. N-Acetilcisteína 600 mg via oral	Dose de ataque: 150 mg/kg (9.450 mg) em uma hora. Dose de manutenção: 50 mg/kg (3.150 mg) em quatro horas para segunda dose. Dose de manutenção: 100 mg/kg (6.300 mg) em dezesseis horas para terceira dose. Antídoto para intoxicação com paracetamol.
B.2. Midazolam 5 mg/mL	Dose: Administração de 1 mL intravenoso de 4/4h. Tratamento de crise convulsiva.
B.3. Fenitoína 50 mg/mL	Dose de ataque: 1 grama via endovenosa. Dose de manutenção: 100 mg via endovenosa de 12/12 horas. Tratamento de crise convulsiva.
B.4. Albumina 20% 20 mg/mL (50 mL)	Dose: 1 frasco, via endovenosa 3 vezes ao dia. Administrado para diálise com passagem única.
B.5. Cefepime 2 gramas	Dose: 2 gramas via endovenosa de 8/8h Administrado para profilaxia antimicrobiana.
B.6. Metilprednisolona succinato 500 mg	Dose: 125 mg via endovenosa 1 vez ao dia. Administrado para profilaxia de rejeição do transplante hepático
B.7. Vancomicina 500 mg	Dose: 500 mg via endovenosa de 12/12 horas. Administrado para profilaxia antimicrobiana.
B.8. Omeprazol 40 mg	Dose: 40 mg via endovenosa 1 vez ao dia. Administrado para desconforto gástrico
C. Após Transplante	
C.1. Ácido Acetilsalicílico 100mg	Dose: 1 comprimido via sonda 1 vez ao dia. Administrado para evitar agregação plaquetária.
C.2. Tacrolimo 10mg	Dose: 10 mg via oral de 12/12 horas. Imunossupressor para evitar a rejeição do transplante hepático.
C.3. Sulfametoxazol + Trimetoprima (400 + 80 mg)	Dose: 1 comprimido via oral de 12/12 horas nas segundas, quartas e sextas. Administrado para profilaxia antibacteriana.
C.4. Omeprazol 20 mg	Dose: 20 mg 1 vez ao dia. Administrado para profilaxia de gastrite.
C.5. Prenisona 5 mg	Dose: 2 comprimidos via oral 1 vez ao dia. Administrado para auxiliar na imunossupressão.

Ao ser admitida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi iniciado outra dose de N-acetilcisteína (item B.1., Tabela 1), porém sem melhora do quadro. Apresentou-se agitada, com episódio de desvio conjugado do olhar, desvio de comissura, pupilas médio-mióticas, isocóricas, fotorreagentes e hiper-

tonia configurando uma crise convulsiva, cedendo após o uso de midazolam 5mg/mL e fenitoína 50 mg/mL (itens B.2. e B.3., Tabela 1).

Com a constante piora das transaminases (Tabela 2), a paciente evoluiu para falência hepática, com aumento da bilirrubina total e da bilirrubina direta.

Com isso, houve o encaminhamento para a lista de transplante hepático como prioridade devido à gravidade do quadro clínico.

No quarto dia a paciente recebeu concentrado de plaquetas, plasma e iniciou diálise com albumina (item B.4., Tabela 1) com passagem única, devido à gravidade da intoxicação e encefalopatia. Apesar de haver melhora parcial dos fatores de coagulação, após administração de plasma, mantém-se a evidência laboratorial de lesão hepatocelular, piora das bilirrubinas (Tabela 2) e encefalopatia hepática grave, mantendo a indicação de transplante.

Houve a oferta de órgão de doador compatível adequado e no sexto dia foi realizado o transplante hepático. A paciente teve boa evolução pós transplante e, após dois meses, houve adequada função do enxerto, com transaminases normais, pressão arterial normal para a idade e sem uso de anti-hipertensivo.

Após o enxerto do órgão, a paciente fez uso diário de ácido acetilsalicílico 100 mg, tacrolimo 10 mg, sulfametoxazol + trimetoprima 480 mg, omeprazol 20 mg e prednisona 5 mg. (itens C.1., C.2., C.3., C.4., C.5., Tabela 1).

Onze meses após o transplante houve a suspensão do ácido acetilsalicílico, sulfametoxazol + trimetoprima e a dose de manutenção do tacrolimo foi ajustada para 7mg de 12/12 horas. Apesar da paciente mostrar-se com humor aparentemente eutímico devido a algumas decepções frente a restrições em virtude do transplante, percebe-se boa adesão ao tratamento, em especial ao imunossupressor tacrolimo.

Discussão

Há potencial dano hepático grave em adultos quando a ingestão de paracetamol é de aproximadamente 12 g ou mais e, em crianças, a dose potencialmente danosa é cerca de 200 mg de paracetamol por kg.⁷ A paciente do caso fez a ingestão de 11,25 g, sendo considerado uma dose alta e com potencial para dano hepático grave.

Os primeiros sintomas apresentados pela paciente são descritos na fase 1 da intoxicação, caracterizado por náuseas e dor abdominal em algumas horas após a ingestão do medicamento.⁷ Os exames realiza-

dos na paciente ao ser admitida no HU-FURG, dois dias após a exposição, revelaram aumento nas enzimas hepáticas AST 8.598 U/L (referência 5-34 U/L) e ALT 2.034 IU/L (referência menor que 55 U/L) e INR = 7,46 (referência 0,8 – 1), demonstrando risco hemorrágico. Estes achados laboratoriais evidenciam a intoxicação aguda após 24h da exposição ao paracetamol, pois o fármaco tem seu metabolismo realizado por sulfatação e glucuronização e quando estas vias estão saturadas, a via secundária se dá pelo citocromo P450, especialmente pelo CYP2E1 que gera um metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI).⁸ Este é imediatamente depurado pela glutatona em ácido mercaptúrico (não tóxico) que é naturalmente eliminado na urina. Quando a glutatona se esgota, o NAPQI se liga a proteínas celulares, levando à necrose de hepatócitos e aumento das transaminases.⁸

Na segunda fase da intoxicação, as alterações no quadro clínico demonstram uma real toxicidade, com lesão hepatocelular. No terceiro dia após a exposição, percebe-se a contínua elevação das transaminases e injúria renal aguda (Tabela 1).⁹

No quarto dia, surgiram sintomas neurológicos, incluindo convulsões e pupilas médio-mióticas, isocóricas e fotorreagentes, marcando a fase 3 da intoxicação, com risco de coma e danos a órgãos como pâncreas, rins e coração.⁹

No primeiro dia, ainda no HU-FURG, a paciente foi tratada com N-acetilcisteína para combater a sobredose de paracetamol e o dano hepático. Esse antídoto age como substituto da glutatona, eliminando o NAPQI em ácido mercaptúrico, mas a paciente não tolerou o tratamento devido a vômitos constantes, resultando em falência hepática (evidenciada pela piora nas bilirrubinas e encefalopatia hepática grave) e transplante de órgão.^{9,10,11,12} No Hospital da FURG a paciente recebeu uma dose de ataque de 8.400 mg de N-acetilcisteína por via oral (140 mg/kg), seguida de uma dose de manutenção de 4.200 mg (70 mg/Kg). No terceiro dia foi transferida para o HCPA onde recebeu uma nova dose de ataque de 9.450 mg (150mg/Kg) em uma hora de administração, seguida de uma dose de manutenção de 3.150 mg (50 mg/kg) em 4 horas e uma nova dose de 6.300 mg (100 mg/Kg) em 16 horas. No sexto dia, houve o transplante.

Tabela 2. Monitoramento dos parâmetros bioquímicos da paciente durante a internação no HCPA e após o transplante hepático

Tempo após Internação no HCPA	AST 5-34 U/L	ALT 55 U/L	GGT 8-33 U/L	Bilirrubina direta 0,5 mg/L	Bilirrubina indireta 0,7 mg/dL	Bilirrubina total 0,3-1,2 mg/dL	Fosfatase alcalina 141-460 U/L	Creatinina 0,57-1,11 mg/dL
Dia 1	6154	8457	83	4,6	2,3	6,6	158	1,68
Dia 2	1276	3702	87	4,9	2,2	7,1	115	0,96
Dia 3	3961	3560	109	3,1	1,1	4,2	68	1,47
Dia 4	437	2454	121	1,3	0,5	1,8	71	1,59
Dia 5	297	1684	109	0,8	0,4	1,2	67	1,52
Dia 6*	120	1227	176	0,7	0,1	1	87	1,25
Dia 7	62	846	170	0,6	0,3	0,9	70	1,1
Dia 8	44	574	167	0,5	0,3	0,8	84	0,78
Dia 9	65	438	254	0,5	0,3	0,8	111	0,69
Dia 21	20	116	274	0,3	0,2	0,5	101	0,56
1 mês	19	77	177	0,2	0,2	0,4	92	0,56
2 meses	15	34	97	0,1	0,2	0,3	59	0,7

*Dia em que o transplante hepático foi realizado

Pacientes submetidos a transplante de fígado após ingestão intencional e com histórico de distúrbios psicológicos, requerem acompanhamento psiquiátrico para oferecer apoio social e familiar, evitando complicações ao enxerto e otimizando o uso de recursos limitados. Ao receber o órgão transplantado seis dias após a exposição, a paciente teve boa evolução no pós-operatório e começou a fazer imunossupressão com tacrolimo 10 mg/dia por via oral. O fármaco inibe os linfócitos T, sendo metabolizado no fígado via CYP3A4 e não dialisável. Apesar de ser indispensável, seu uso aumenta a morbidade e mortalidade (potencial nefrotóxico), destacando a necessidade de monitoramento rigoroso ao longo da vida do paciente.¹³

Após onze meses do transplante, a paciente apresentou boa aceitação do enxerto hepático e boa adesão ao tratamento, porém demonstrava-se ansiosa devido a limitações que o transplante trouxe para sua rotina.

O quadro apresentado pela paciente, inclusive com a necessidade de transplante hepático, é compatível com outros relatos similares descritos na literatura¹⁴⁻¹⁶, incluindo o que diz respeito ao antídoto utilizado^{17,18} a fim de tentar conter o avanço clínico da intoxicação.

Pacientes transplantados, sujeitos a múltiplos medicamentos, incluindo imunossupressores e profiláticos contra infecções oportunistas, necessitam

de acompanhamento farmacoterapêutico. A equipe multidisciplinar, especialmente o farmacêutico, desempenha papel crucial no pós-operatório para minimizar riscos de interações, reações adversas e garantir a adesão ao tratamento, otimizando a farmacoterapia e a qualidade de vida do paciente.^{19,20}

Como o transplante hepático, 100% subsidiado pelo Sistema Único de Saúde, é um procedimento de alta complexidade que gera altos custos, utilizado como última opção de tratamento em pacientes terminais, é imprescindível evitar a rejeição do enxerto e aumentar a sobrevida do enxerto e do paciente com um correto acompanhamento farmacoterapêutico.²¹

Considerações finais

O uso indiscriminado de medicamentos possui riscos. A farta disponibilidade desses produtos e o fácil acesso leva a automedicação e possibilidade de tentativa de suicídio por pessoas vulneráveis. A intoxicação aguda por paracetamol pode levar à falência hepática, e exigir transplante, em doses maiores que 12 g, em adultos, e 200 mg/kg, em crianças. Há a necessidade de se refletir em intervenções de educação em saúde para os vários níveis da vida humana a fim de tentar dirimir este premente problema, bem como de uma reformulação da regulação sanitária a fim de restringir ou fornecer mais segurança para o uso de medicamentos isentos de prescrição.

Contribuições dos autores

SD: investigação e redação; GRMF: revisão e edição; IH: revisão e edição; SZ: curadoria de dados, análise formal, metodologia e supervisão; DG: curadoria de dados, análise formal, metodologia, supervisão e revisão.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Revisores responsáveis

Genário Oliveira dos Santos Júnior e Rand Randall Martins.

Referências

1. Fundação Oswaldo Cruz / Centro de Informação Científica e Tecnológica / Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas [Internet]. Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Circunstância - Brasil, 2017. [acessado 30 Out 2023]. Disponível em: https://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files/Brasil6_1.pdf
2. Arrais PSD et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50(sup. 2): 1-11S. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006117>
3. Borges ECA, Ruiz AC, Pereira ER., Crispim LF, Araújo WAF. A automedicação no Brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre. *Brazilian Journal of Development* 2023;9(1), 4036–4050. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n1-278>
4. Rosa NM da, Campos APS, Guedes MRJ et al. Intoxicações associadas às tentativas de suicídio e suicídio em crianças e adolescentes. *Rev enferm UFPE on line*. Recife. 2015; 9 (2): 661-668.
5. Galvão TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Uso de medicamentos em adultos residentes em Brasília, Brasil: um estudo transversal de base populacional. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23 (5): 507–14.
6. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, Macdonald E, Yao Z, Finkelstein Y. Tendências da overdose intencional de drogas entre os jovens: um estudo de coorte de base populacional. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020; 58 (7): 711–5.
7. Fisher ES, Curry SC. Avaliação e tratamento da toxicidade do paracetamol. *Adv Pharmacol*. 2019; 85: 263–72.
8. Lee WM. Hepatotoxicidade do paracetamol (APAP) - não é hora de o APAP ir embora? *J Hepatol*. 2017; 67 (6): 1324–31.
9. Saccamano SJ. Toxicidade aguda do acetaminofeno em adultos. *Nurs Crit Care*. 2019; 14 (5): 10–7.
10. Nicholas WA, Moore R. Using the 150 rule to prevent hepatotoxicity from acetaminophen. *JAAPA*. 2019; 32 (4): 51–3.
11. Wong A, Graudins A. Predição de risco de hepatotoxicidade em envenenamento por paracetamol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017; 55 (8): 879–92.
12. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Prysopoulos N. Hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno: uma atualização abrangente. *J Clin Transl Hepatol*. 2016; 4 (2): 131–42.
13. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020; 46–47 (101681): 101681.
14. Verschuren F, Thys F, Wittebole X, Janssens P, Elgariani A, Marion E, Meert P, Wallemacq P, Hantson P, Reynaert M. Effervescent paracetamol poisoning: a case report. *Eur J Emerg Med*. 2002 Dec;9(4):339-41. doi: 10.1097/00063110-200212000-00009. PMID: 12501034.
15. Artnak KE, Wilkinson SS. Fulminant hepatic failure in acute acetaminophen overdose. *Dimens Crit Care Nurs*. 1998 May-Jun;17(3):135-44. doi: 10.1097/00003465-199805000-00003. PMID: 9633343.
16. Willey JZ, Tolchin BD. Liver transplant for intentional acetaminophen overdose and hepatic encephalopathy: a conflict between beneficence and justice. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2014 Jun;20(3 Neurology of Systemic Disease):681-5. doi: 10.1212/01.CON.0000450974.91699.b8. PMID: 24893242; PMCID: PMC10564018.
17. Ferretti S, Curatola A, Chiaretti A, Graglia B, Gatto A, Capossela L, Pansini V. Early treatment with N-acetylcysteine reduces hepatotoxicity in acute acetaminophen poisoning. *Acta Biomed*. 2023 May 29;94(S1):e2023033. doi: 10.23750/abm.v94iS1.13714. PMID: 37247196.

18. Kiykim A, Uyar B, Altintas E, Sezer K, Pata C, Yazar A. Successful treatment of acute hepatic injury caused by paracetamol intoxication in a late-referral patient by N-acetylcysteine. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Apr;36(4):372-3. doi: 10.1097/00004836-200304000-00023. PMID: 12642753.
19. Silva ACD, Martins BCC, Adriano LS, Fonteles MMDF, Reis PHV, Chaves EF. Complexidade da farmacoterapia pós-transplante renal: influência na adesão ao tratamento. *Fazenda Rev eletrônica [Internet]*. 2018; 14 (3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ref.v14i3.44894>
20. Araújo RG, Alves MC, Silva VL, Silva JC, Gomes ECSB, da Silva ARC, Meira RLS, Barbosa CBM. Avaliação da necessidade de ajuste de dose dos antimicrobianos em pacientes transplantados renais. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia* 2023;4(s.1). Disponível em: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2019.v4.s1.p.39>
21. Portela MP, Neri EDR, Fonteles MMF, Garcia JHP, Fernandes MEP. O custo do transplante hepático em um hospital universitário do Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56 (3): 322–6. Tabela 1. Análise crítica dos medicamentos prescritos durante evolução da paciente.



Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: Cost of Illness Analysis

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Brasil: Análise de custo da doença

Suellen Mendes¹ (ORCID: 0000-0001-8249-3977), Helena Hiemisch Lobo Borba¹ (ORCID: 0000-0001-9723-584X), Wallace Entringer Bottacin¹ (ORCID: 0000-0001-7721-5876), Ana Carolina Melchiors¹ (ORCID: 0000-0002-8538-2903)

¹ Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Autor correspondente:

Wallace Entringer Bottacin. Universidade Federal do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 623, Jardim Botânico, Curitiba, PR, Brasil.
E-mail: wallace.bottacin@gmail.com

Como citar este artigo:

Mendes S, Bottacin WE, Borba HHL, Melchiors C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: Cost of Illness Analysis. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.33-45

Recebido em 28/11/2023

Aceito para publicação em 19/03/2024

ABSTRACT

Objective: To measure the cost of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Brazil to present an updated overview of the economic impact. **Methods:** A descriptive and retrospective analysis was carried out using macro and micro-costing techniques. It was based on information available in the Brazilian Ministry of Health's databases, national and international guidelines for the clinical management of COPD, and the opinion of specialists. The time horizon adopted included the period from January to December 2019 and considered the direct medical costs linked to the provision of health care.

Results: The analysis revealed that the costs of hospital management of COPD totaled BRL107,867,664.40. In addition, it was evidenced that there is a substantial increase in the cost related to the management of the stable phase of the disease according to the severity of the condition, ranging from BRL 418.50 [2019] (USD 253.69 [price year 2024]) for Stage I to BRL 4,257.53 [2019] (USD 2,580.88 [price year 2024]) for Stage IV. **Conclusion:** This cost analysis and the estimated prevalence of COPD identified in Brazil demonstrate the importance of implementing effective strategies and public policies aiming to reduce risk factors associated with the disease.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); Cost of Illness; Unified Health System; Brazil

RESUMO

Objetivos: Mensurar o custo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no Brasil para apresentar um panorama atualizado do impacto econômico. **Métodos:** Foi realizada uma análise descritiva e retrospectiva, utilizando técnicas de macro e micro-custeio. Sendo baseadas em informações disponíveis nas bases de dados do Ministério da Saúde do Brasil, em diretrizes nacionais e internacionais para o manejo clínico da DPOC e na opinião de especialistas. O horizonte temporal adotado compreendeu o período de janeiro a dezembro de 2019 e considerou os custos médicos diretos vinculados à prestação de assistência à saúde. **Resultados:** A análise revelou que os custos da gestão hospitalar da DPOC totalizaram R\$107.867.664,40. Além disso, evidenciou-se que há um aumento substancial no custo relacionado ao manejo da fase estável da doença de acordo com a gravidade do quadro, variando de R\$ 418,50 [2019] (USD 253,69 [preço ano 2024]) para o Estágio I a R\$ 4.257,53 [2019] (USD 2.580,88 [preço ano 2024]) para o Estágio IV. **Conclusões:** Esta análise de custos e a prevalência estimada de DPOC identificada no Brasil demonstram a importância da implementação de estratégias e políticas públicas efetivas visando à redução dos fatores de risco associados à doença.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); Custo da Doença; Sistema Único de Saúde; Brasil

Introduction

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), a condition characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation, is a pathology with high mortality, morbidity, and economic impact on the world.¹⁻³ The main etiology associated with the disease is smoking, identified as the primary cause of the development of COPD, including passive exposure.⁴ Other triggering factors involve occupational exposure, contact with polluting chemical agents, infections, and genetic predisposition.⁵ The diagnosis is traditionally made in the presence of chronic respiratory signs and symptoms, associated with risk factors for the disease and an irreversible obstructive ventilatory disorder on pulmonary function tests.⁶ The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), an international reference document for COPD management, classifies the disease into four stages, according to the severity of airflow limitation, ranging from mild cases (Stage I), in which Forced Expiratory Volume (FEV1) values after administration of a bronchodilator are equal to or greater than 80% of predicted, to very severe cases (Stage IV), in which these values are less than 30% of predicted.¹

Global estimates indicate that the prevalence of the disease is related to the population's different geographic regions and lifestyles. A systematic review that synthesized global data on the prevalence and severity of COPD by geographic region, age groups, and smoking habits, found global prevalence values of 12.16% (95% CI, 10.91 -13.40%), being the most common clinical presentation in the early stages of the disease.⁷

As an illness of wide prevalence in different regions of the world, COPD can substantially impact health systems due to the costs of its treatment and hospitalizations caused by its clinical exacerbations. A systematic review that evaluated the economic burden associated with severe and very severe COPD, highlighted that the disease severity, frequency of exacerbations, and symptoms were significantly associated with increased use of health resources. In addition, the same research stressed the number of previous exacerbations and the presence of comorbidities as predictors of COPD-related economic bur-

den.⁸ A study coordinated by *the Instituto de Efetividade Clínica y Sanitaria* and *Fundação Oswaldo Cruz*, which sought to study the burden of diseases attributable to tobacco use in Brazil, estimated a total cost in Brazilian real (BRL) of 22.47 billion for COPD in 2015, being 71% of this attributed to smoking.⁹

Given the expressive values found in previous evaluations, the need to understand the components of the costs associated with this disease is evident. In this context, Cost of Illness studies can help in the evaluation of priority demands, as they encompass several aspects of the impact of diseases and health outcomes in a given country, region, or community, contributing to the formulation and prioritization of public policies, in addition to allowing greater efficiency in the allocation of health resources.¹⁰

The present study aimed to measure the cost of COPD in Brazil, from the perspective of Brazilian Unified Health System, through the computation of direct medical costs associated with the provision of health care. Thus, this research intends to present an updated scenario regarding the cost of illness studies of this illness in the country.

Methods

A descriptive and retrospective study was conducted following the recommendations proposed by international guidelines for the reporting of economic evaluations (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards/CHEERS), International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research/ISPOR¹¹ and the scientific literature regarding the cost of illness studies.¹²⁻¹⁴

Perspective and time horizon

The analysis was conducted from the perspective of the Brazilian Unified Health System, a public health system that is the only way to access health care for more than 70% of the Brazilian population.¹⁵ The time horizon adopted included the period from January to December 2019, considering the availability of consolidated information in the accessed databases. In addition, the year 2019 was chosen to avoid possible influences of the Covid-19 pandemic on the analyses.

Approach and types of costs analyzed

The study design was based on the prevalence of COPD in Brazil and used a combination of macro and micro-costing techniques with a top-down approach, according to the type and availability of each data analyzed. The prevalence of COPD within the country was a critical factor that guided the cost analysis. The prevalence data allowed for the extrapolation of our findings to the national population, thereby providing a more accurate depiction of the economic burden across the healthcare system. Distinct approaches were adopted for various cost components to ensure a nuanced understanding of the economic burden of COPD.

For hospitalization costs, we used a top-down approach – this method allowed us to capture the total expenditures for COPD – related hospital admissions during 2019, offering a macroscopic view of the hospitalization costs within the healthcare system.

In contrast, the costs associated with the stable phase of COPD – encompassing clinical follow-up, pulmonary rehabilitation, oxygen therapy, vaccination, and pharmacological treatment – were assessed using a mixed approach. This approach combined top-down and bottom-up methods, where the top-down aspect involved the extraction of broad expenditure categories from health system databases.

Concurrently, the bottom-up method was employed to meticulously itemize and calculate the costs associated with individual components of outpatient COPD care. This detailed, mixed methodology facilitated the estimation of average per-patient annual costs, segmented by disease stage. Through this approach, we aimed to provide a detailed breakdown of the direct medical costs associated with COPD management, reflecting the intricacies of cost allocation across different care components and stages of the disease. Further details regarding each phase are described below.

Costs related to hospitalizations: Data were obtained in a grouped way, using the macro-costing technique, based on information available in the *Sistema de Informações Hospitalares* (SIH; Hospital Information System). The platform allows the

assessment of total hospital costs, considering all *Autorizações de Internação Hospitalar* (AIH, Hospital Admission Authorizations) paid in the period. To visualize these values, the TABNET tool was used (link: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>) following this path: it was chosen on the menu bar “*Epidemiológicas e Morbidade > Morbidade Hospitalar do SUS (SIH) > Geral*”, by place of residence - from 2008. Chapter ICD-10 X – Respiratory Tract Diseases was selected, including the CID-10 Morbidity Tabulation List code 175, covering ICD-10 classifications from J40 to J44. The total costs related to the management of related clinical conditions were estimated from January to December 2019.

Costs related to the stable phase of the disease: The direct medical costs were obtained by micro-costing, estimating the average cost of follow-up of one patient per year, according to the stage of the disease. The composition of these costs included the following elements:

Clinical follow-up: The procedures performed during the care of patients with COPD were listed according to the conduct recommended by the *Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica* (PCDT; Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines) of COPD issued by the Brazilian Ministry of Health¹⁶ and the International Guideline of GOLD.¹ The individual values were extracted from the *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais* (SIGTAP; Management System of the Table of Procedures, Medications, Orthotics, Prostheses, and Special Materials) of the Brazilian Unified Health System. Given the need to establish the respective frequencies of each performed clinical procedure, we chose to use a panel of pulmonology specialists based on a modified Delphi technique.^{17,18} For this, a simplified questionnaire was developed (supplementary material), based on previous literature,^{17,18} aiming to reflect the clinical practice in the management of the disease. Three pulmonologists were consulted, after sending the respective questionnaire via e-mail. As there were no significant disagreements between the answers, the panel was set up in just one round, estimating the average frequency of performance of each procedure per year. These val-

ues were multiplied by the individual costs of each procedure, obtaining the annual cost of clinical follow-up according to the stage of the disease. The consulted experts were physicians who reside and work in the state of Paraná, southern Brazil. They have experience in the private and public health-care sectors.

Pulmonary rehabilitation and home oxygen therapy: The costs related to physical therapy support and home oxygen therapy for the treatment of the disease were estimated based on literature recommendations,^{1,16} extracting their respective individual values from the SIGTAP Table.

Vaccination: The costs associated with reducing exposure to risk factors for exacerbations, through vaccination, were evaluated against influenza and pneumococcal pneumonia, using the information provided by informational materials from the Brazilian Ministry of Health.^{19,20}

Pharmacological treatment: The individual values of each drug and presentation were obtained from the weighted averages present in the reports of the *Banco de Preços em Saúde* (BPS; Health Price Database) and prices stipulated by the *Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos* (Table of the Medicines Market Regulation Chamber) of 2019, considering the following columns: tax rate (ICMS) of 0% and *Preço Máximo de Venda ao Governo* (Maximum Price of Sale to the Government). The data were related to the dosage recommended by the PCDT (ORDINANCE SAS/MS No. 609, OF JUNE 6, 2013), estimating the cost per dose, the annual cost of the minimum dose, and the annual cost of the maximum dose.

Calculation of the final costs of disease: After obtaining the individual values of each component of the costs related to the management of the stable phase of COPD, these were added according to the stage of the disease, presenting the estimated annual values for the treatment and follow-up of one patient per year, according to the degree of airflow limitation.

To ensure the integrity of our cost analysis when using varying unitary prices, we have closely examined the pricing structures provided by SIGTAP, hospital reimbursement rates, and the Medicines Price Tables. It is important to clarify that SIG-

TAP, which operates under Brazil's Unified Health System, standardizes prices nationally and does not adjust for geographical or institutional factors, such as the type of hospital. This contrasts with systems like that of the United States, where reimbursement can vary based on hospital teaching status or location.

Costs are presented in Brazilian Reais (BRL) for the year 2019. Total costs are presented in Brazilian Reais (BRL) and in US Dollars (USD) for the price years 2019 and 2024. We used CCEMG-EPPI Centre Cost Converter (available at <https://epi.ioe.ac.uk/costconversion/>) for currency conversion and adjusting estimates for the price year 2024.

Ethical Aspects

Due to the use of secondary data, obtained from publicly accessible databases, this analysis did not require consideration and approval by the Research Ethics Committee.

Results

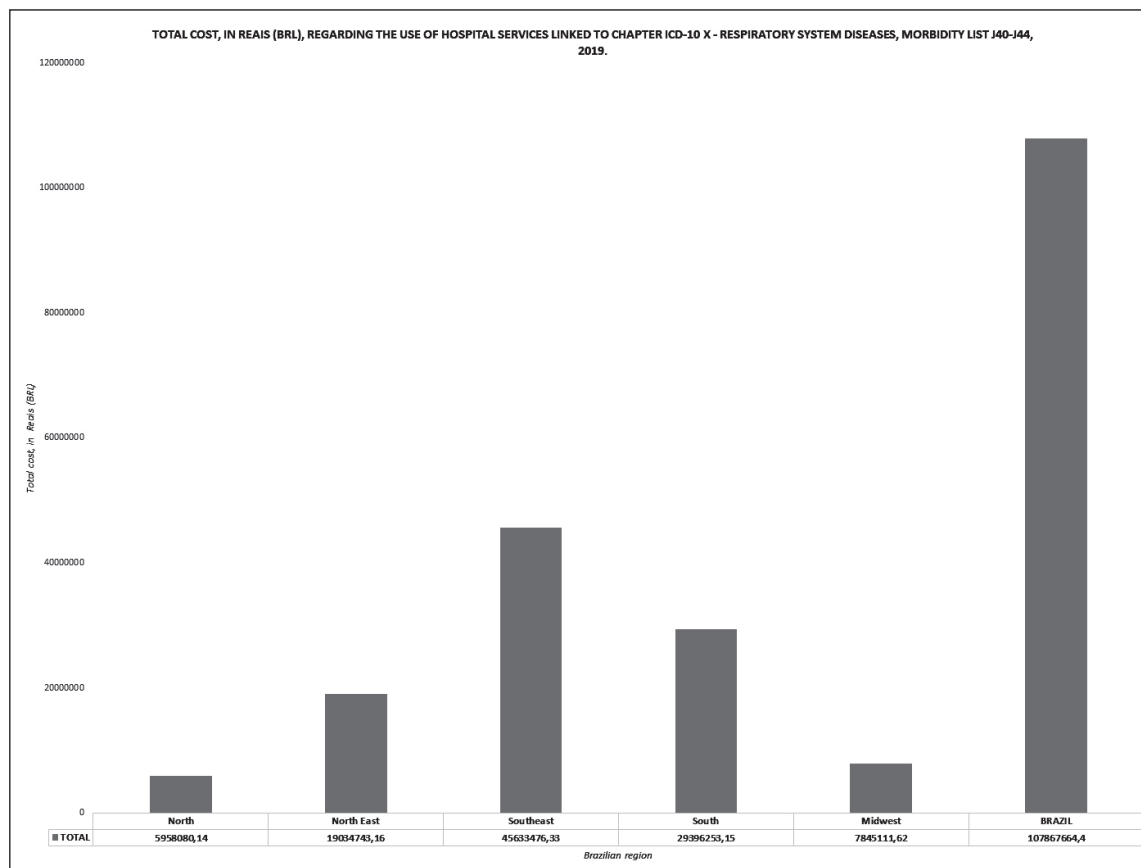
Costs related to the clinical management of the disease during hospitalizations

Considering all the AIH linked to the hospital treatment of the conditions contemplated by the ICD-10 J40-J44 classifications in 2019, the results pointed to a total value of BRL 107,867,664.40 (FIGURE 1). The national average cost per hospitalization, which corresponds to the estimate of the average individual cost per hospitalization, was BRL 980.66.

Costs related to the clinical management of the disease during the stable phase

Clinical procedures

The individual values of each clinical procedure were associated with the average frequencies established by the Panel of Experts, allowing the determination of the average annual cost of clinical follow-up of patients with COPD, according to the degree of airflow obstruction (TABLE 1).

Figure 1. Total value of AIH approvals from January to December 2019.

Pulmonary rehabilitation

Given the heterogeneity of studies concerning the duration of pulmonary rehabilitation programs, the values of this procedure within the scope of the Brazilian Unified Health System were estimated considering a rehabilitation program of 36 sessions, according to relevant literature.^{21,22} Based on the procedure code 03.02.04.002-1 (PHYSIOTHERAPY CARE IN PATIENTS WITH RESPIRATORY DISORDER WITHOUT SYSTEMIC COMPLICATIONS) of the SIGTAP table, with a unit value of BRL 4.67, an average value of BRL 168.12 was obtained.

Vaccination

COPD is one of the priority conditions included in vaccination both against Influenza and in the prevention of pneumococcal pneumonia. According to the technical report of the 21st National Influenza

Vaccination Campaign, published by the Ministry of Health in April 2019, 64 million doses were purchased at a unit price of BRL 15.14 for the annual campaign.¹⁹ Since vaccination occurs in a single dose, this data was considered as the respective annual dose to be accounted for in the final calculation of the analysis, in a more realistic estimate of the value practiced. Regarding the pneumococcal vaccine, considering its availability by the Brazilian Unified Health System from the second half of 2019, and indication in a single dose²⁰, the unit values of this immunobiological were not included, according to the perspective and time horizon adopted in the study.

Oxygen therapy

The indication of home oxygen therapy is directed to chronic hypoxemic patients, who are usually in more severe stages of the disease. The values of the procedure code 03.01.05.006-6 (INSTALLATION/MAINTENANCE OF NON-INVASIVE

MECHANICAL VENTILATION AT HOME) are BRL 27.50 and for procedure code 03.01.05.00-15 (FOLLOW-UP AND HOME ASSESSMENT OF PATIENTS SUBMITTED TO NON-INVASIVE MECHANICAL VENTILATION - PATIENT/MONTH) are BRL 55.00. The total amount of BRL 687.50 was included for the follow-up of patients in stage IV of the disease.

Pharmacological treatment

The drugs used in the treatment of the stable phase of COPD are standardized by the Brazilian PCDT. The weighted averages for each pharmaceutical presentation were obtained in BRL from the BPS reports, relating the cost per dose, the annual cost of the minimum dose, and the annual cost of the maximum dose, according to the respective dosages (TABLE 2).

Considering the complexity of the possible drug associations for the pharmacological therapy of COPD, scenarios were established for each stage of the disease, according to the minimum and maximum standardized doses and indications of an association between therapies recommended by clinical guidelines (TABLE 3).

Based on the definition of the average costs related to clinical follow-up and maintenance of pharmacological therapy in the stable phase of COPD, it was possible to estimate the total annual costs, per patient, linked to the outpatient management of each stage of the disease. In the total values, the impact of the pharmacological treatment of COPD was verified, being the most representative component in the increase of costs according to the severity of the condition. The total costs in BRL and USD for the price years 2019 and 2024 are presented in Table 4.

Table 1. Average annual cost, in BRL*, of clinical follow-up performed on an outpatient basis for patients with COPD⁺ in the stable phase, related through the mean frequencies of each procedure and the corresponding values in the SIGTAP⁺⁺ Table

PROCEDURE	UNIT VALUE (BRL)	AVERAGE FREQUENCY OF PERFORMANCE			
		STAGE I	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
Follow-up consultation	10	1	2	3	4
Spirometry	6.36	1	1	1	2
Complete blood count	4.11	1	1	1	2
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	2.73	1	1	1	1
C-reactive protein (CRP)	2.83	1	1	1	1
Arterial blood gas	2.78	0	0	1	1
Biochemical profile ^a	16.95	1	1	1	2
Sputum culture	5.15	0	0	1	1
Chest X-ray	9.50	1	1	1	1
Electrocardiogram	5.15	1	1	1	1
Lung tomography	136.41	1	1	1	1
TOTAL VALUE (BRL*)		194.04	204.04	221.97	259.39

*BRL (Brazilian Real); ⁺COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); ⁺⁺SIGTAP (Management System of the Table of Procedures, Medications, Orthotics, Prostheses, and Special Materials); ^aBiochemical profile: urea, creatinine, sodium, potassium, serum calcium, oxalacetic transaminase/aspartate aminotransferase, pyruvic transaminase/alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase.

Table 2. Weighted averages of the values of drugs available for the treatment of COPD*, obtained from the BPS+ platform, and estimates of annual costs in the recommended minimum and maximum doses

Drug	Presentation	Unit value (BRL) [average Weighted (BPS)]	Unit amount	Dosage	Annual cost (minimum dose) (BRL ⁺⁺)	Annual cost (maximum dose) (BRL ⁺⁺)
Ipratropium bromide	Nebulizer solution 0.25 Mg/ml	0.35	20 m	0.25-0.5mg/1 to 2ml of nebulizer solution) every 4-6 hours	25.55	76.65
	Inhalation aerosol of 0.02 Mg/dose	21.54	200 doses	40-80 mcg; dosimetric aerosol 3 to 4 times a day	235.79	628.17
	Inhalation aerosol of 0.02 Mg/dose	18.21	10 mL	40-80 mcg; dosimetric aerosol 3 to 4 times a day	199.29	531.44
Albuterol	Inhalation aerosol 100 mcg	6.91	200 doses	200-400 mcg every 4-6 hours	100.74	297.84
	Nebulizer solution 5 mg/ml	10.61	10 mL	200-400 mcg every 4-6 hours	193.63	387.27
Fenoterol	Inhalation aerosol 100 mcg	19.28	200 doses	200-400 mcg every 4-6 hours	281.49	843.15
Formoterol	Inhalation capsule 12 mcg	0.52	1 capsule	12-24 mcg, 2 times/day	379.60	1,518.40
	Inhalation powder 12 mcg	64.83	60 doses	12-24 mcg, 2 times/day	780.37	1,560.74
Formoterol + budesonide	Inhalation capsule 12+400 mcg	1.60	1 capsule	12-24 mcg, 2 times/day	1,168.00	2,336.00
	Inhalation powder 12+400 mcg	60.46	60 doses	12-24 mcg, 2 times/day	735.48	1,470.22
	Inhalation powder ^a 6+200 mcg	67.26	60 doses	12-24 mcg, 2 times/day	1,636.66	3,273.32
Budesonide	Inhalation capsule 200 mcg	0.38	1 capsule	800-1,500 mcg/day	554.80	1,109.60
	Inhalation capsule 400 mcg	0.53	1 capsule	800-1,500 mcg/day	386.90	773.80
	Inhalation aerosol 200 mcg	84.00	100 doses	800-1,500 mcg/day	1,226.40	2,452.80
Beclomethasone	Inhalation capsule 200 mcg	0.36	1 capsule	800-1,500 mcg/day	525.60	1,051.20
	Inhalation powder 200 mcg	85.81	100 doses	800-1,500 mcg/day	1,252.68	2,505.36
	Inhalation powder 200 mcg	44.23	200 doses	800-1,500 mcg/day	322.66	645.32
	Inhalation capsule ^a 400 mcg	0.40	1 capsule	800-1,500 mcg/day	297.11	594.22
	Inhalation powder 400 mcg	55.31	100 doses	800-1,500 mcg/day	403.76	807.53 ⁺⁺⁺
	Inhalation aerosol 250mcg.	49.55	200 doses	800-1,500 mcg/day	271.23	542.46
	Inhalation aerosol 200 mcg	46.19	200 doses	800-1,500 mcg/day	335.80	671.60

* COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); +BPS (Health Price Database); ++BRL (Brazilian Real); a In view of the incongruity of data present in the database, due to possible registration errors, the values in the Medicines Market Regulation Chamber table were used for the presentations formoterol 6 mcg + budesonide 200 mcg (inhalation powder) and beclomethasone 400 mcg (inhalation capsule), considering the values of tax rates at 0% and the Maximum Price of Sale to the Government.

Table 3. Costs of pharmacological treatment for each stage of COPD*, considering the indications of association of therapies recommended by the PCDT+ of the Ministry of Health.

COPD stage	Pharmacological Therapy			Total Cost Annual (BRL ⁺⁺)		Average Annual Cost per Stage (BRL ⁺⁺)	
	SABA [†]	LABA [‡]	ICS	Dose Min [#]	Dose Max [±]	Dose Min [#]	Dose Max [±]
I	Ipratropium Bromide			199.29	531.44		
	Albuterol			147.19	342.55	209.32	572.38
	Fenoterol			281.49	843.15		
II	Ipratropium Bromide	Formoterol		779.28	2,071.01		
	Albuterol	Formoterol		727.17	1,882.12	789.31	2,111.95
	Fenoterol	Formoterol		861.48	2,382.72		
III and IV	Ipratropium Bromide	Formoterol	beclomethasone	1,115.08	2,742.61		
	Albuterol	Formoterol	beclomethasone	1,062.97	2,553.72		
	Fenoterol	Formoterol	beclomethasone	1,197.28	3,054.32	1,360.29	3,127.38
	Ipratropium Bromide	Formoterol + Budesonide		1,601.62	3,336.10		
	Albuterol	Formoterol + Budesonide		1,549.52	3,147.21		
	Fenoterol	Formoterol + Budesonide		1,683.82	3,647.81		

*COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease); *PCDT (Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines); ++BRL (Brazilian Real); †SABA (short-acting β_2 agonists); ‡LABA (long-acting β_2 agonists); ||ICS (inhaled corticosteroids); #MIN (minimum), ±MAX (maximum).

Table 4. Total costs, by stage, of treatment and clinical follow-up of patients with COPD in the stable phase, considering the average annual values per patient. Costs are presented in Brazilian Reals (BRL) for the price year 2019 and in US Dollars (USD) for the price years 2019 and 2024.

AVERAGE ANNUAL COST PER PATIENT								
	STAGE I		STAGE II		STAGE III		STAGE IV	
Clinical procedures	194.04 (BRL/2019)		204.04 (BRL/2019)		221.97 (BRL/2019)		259.39 (BRL/2019)	
	93.78 (USD/2019)		98.62 (USD/2019)		107.28 (USD/2019)		125.37 (USD/2019)	
	117.63 (USD/2024)		123.69 (USD/2024)		134.56 (USD/2024)		157.24 (USD/2024)	
Pulmonary rehabilitation			168.12 (BRL/2019)		168.12 (BRL/2019)		168.12 (BRL/2019)	
			81.26 (USD/2019)		81.26 (USD/2019)		81.26 (USD/2019)	
			101.91 (USD/2024)		101.91 (USD/2024)		101.91 (USD/2024)	
Vaccination	15.14 (BRL/2019)		15.14 (BRL/2019)		15.14 (BRL/2019)		15.14 (BRL/2019)	
	7.32 (USD/2019)		7.32 (USD/2019)		7.32 (USD/2019)		7.32 (USD/2019)	
	9.18 (USD/2024)		9.18 (USD/2024)		9.18 (USD/2024)		9.18 (USD/2024)	
Oxygen therapy							687.50 (BRL/2019)	
							332.29 (USD/2019)	
							416.76 (USD/2024)	
Pharmacological treatment (Minimum dose/Maximum dose)	MIN. DOSE	MAX. DOSE	MIN. DOSE	MAX. DOSE	MIN. DOSE	MAX. DOSE	MIN. DOSE	MAX. DOSE
	209.32 (BRL/2019)	572.38 (BRL/2019)	789.31 (BRL/2019)	2,111.95 (BRL/2019)	1,360.29 (BRL/2019)	3,127.38 (BRL/2019)	1,360.29 (BRL/2019)	3,127.38 (BRL/2019)
	101.17 (USD/2019)	276.65 (USD/2019)	381.49 (USD/2019)	1,020.76 (USD/2019)	657.46 (USD/2019)	1,511.54 (USD/2019)	657.46 (USD/2019)	1,511.54 (USD/2019)
	126.89 (USD/2024)	346.97 (USD/2024)	478.47 (USD/2024)	1,280.25 (USD/2024)	824.60 (USD/2024)	1,895.79 (USD/2024)	824.60 (USD/2024)	1,895.79 (USD/2024)
TOTAL	418.50 (BRL/2019)	781.56 (BRL/2019)	1,176.61 (BRL/2019)	2,499.25 (BRL/2019)	1,765.52 (BRL/2019)	3,532.61 (BRL/2019)	2,490.44 (BRL/2019)	4,257.53 (BRL/2019)
	202.27 (USD/2019)	377.75 (USD/2019)	568.69 (USD/2019)	1,207.95 (USD/2019)	853.32 (USD/2019)	1,707.40 (USD/2019)	1,203.69 (USD/2019)	2,057.77 (USD/2019)
	253.69 (USD/2024)	473.77 (USD/2024)	713.25 (USD/2024)	1,515.02 (USD/2024)	1,070.24 (USD/2024)	2,141.44 (USD/2024)	1,509.68 (USD/2024)	2,580.88 (USD/2024)

Discussion

Given the context presented, it is possible to perceive the economic impact of COPD at the hospital and outpatient levels on the use of health resources in Brazil. Even with defined clinical guidelines and availability of access to standardized drugs for treatment, some factors can negatively impact the management of the disease, leading the patient to frequent exacerbations. One of them is low adherence to treatment and the other is failures in the indication and difficulties in accessing pulmonary rehabilitation programs.^{23,24} It is important to notice that, despite the free access policy to COPD treatment in Brazil, a high frequency of undertreatment is observed. A cohort study conducted with patients with moderate to severe COPD followed in a public disease management program in Brazil showed that non-adherent patients were almost twice as likely to die compared to those who were adherent, highlighting the need of adherence monitoring and optimization strategies.²⁵ In this sense, the lack of treatment and poor adherence to the prescribed drugs are related to more severe COPD, which leads to a higher hospitalization rate, increasing the costs associated to hospital services, and a higher mortality rate, which also impacts on the costs of the disease for the health system.²⁶

Regarding pharmacological treatment, it is necessary to highlight the absence of bronchodilators of the class of antimuscarinics (long-acting muscarinic antagonists – LAMAs) standardized within the PCDT for COPD management in Brazil during the study period. The last update by GOLD for advanced stages of the disease and patients with greater symptoms recommends the use of LAMA as a bronchodilator agent, reserving the use of the association of LABA+ICS (long-acting β_2 agonists + inhaled corticosteroids) for symptomatic patients with an eosinophil count greater than 300 cells/ μ l. Previous studies have demonstrated the superiority of LAMA bronchodilators in terms of controlling exacerbations and improving quality of life indicators. A study compared the benefits and harms of the LABA+LAMA versus LABA+ICS associations in a systematic review that included 11 studies and 9,839 participants, revealing the superiority of the

LABA+LAMA association in outcomes related to exacerbation rates (OR 0.82, 95% CI: 0.70 - 0.96, $P = 0.01$, $I^2 = 17\%$) and improvement in FEV1 (MD 0.08 L, 95% CI: 0.06 - 0.09 L $P < 0.0001$, $I^2 = 50\%$). In addition, the same study pointed to a reduction in the risk of pneumonia and improvement in the St. George's Respiratory Questionnaire.²⁷

Furthermore, in the face of a possible inappropriate therapy, the lack of accessibility to drugs classified as LAMA can also trigger other burdens on health systems, such as judicialization processes. An exploratory study that aimed to survey the types of lawsuits filed for the drug tiotropium bromide identified that between 2010 and 2016 tiotropium bromide presented an increase of more than 61% in the number of units dispensed, being the drug with the highest number of lawsuits in the Brazilian state of Paraná. This study states that the possible costs of acquiring tiotropium bromide by making it available to the patients would be lower than values spent on legal proceedings initiated by patients who demand the drug judicially, representing a potential saving of public resources.²⁸

Regarding the stable phase of the disease, the severity of the condition is highlighted as a major factor in the increase in costs, with pharmacological treatment representing the component with the greatest burden on the total values. A systematic review on the cost analysis of COPD published in 2021 included 18 publications reporting data from developed and European countries (no study from Brazil was retrieved). The results of the systematic review showed that the higher costs associated with COPD corresponded to more severe disease conditions, mainly exacerbations. In addition, the highest costs were related to hospitalizations and the pharmacological treatment associated.²⁹ The results found in our study are in line with international data that demonstrate the increase in costs linked to the severity of the disease. A cross-sectional study with 189 patients treated at the pulmonology department of the University Hospital of Larissa, in Greece, evaluated the cost of COPD maintenance treatment and the impact of the country's financial crisis on these patients. The study estimated an annual cost ranging from €615.44 for patients in Stage I of the disease, to €1,302.03 for patients in Stage

IV. The costs of pharmacological treatment were also estimated considering the ABCD classification, ranging from €715.01 for patients classified in group A, to €1,101.05 for patients in group D. The authors highlighted that the costs of the drug treatment of COPD were significantly higher for patients in the most severe stages of the disease (Stages III and IV) and at high risk of exacerbation (groups C-D).³⁰ The annual cost-of-illness of COPD was also evaluated by Dal Negro (2021) in Italy, revealing that in the last two decades, the major cost component included direct costs, mainly hospitalization costs due to exacerbations, which corresponded to almost 70% of total direct costs. As in our study, the author also exposed that the mean cost per patient depends on COPD severity, ranging from € 1830.60 (mild COPD) to € 5451.70 (severe COPD). Despite our analysis including only direct costs focusing on the pharmacological treatment, Dal Negro (2021) highlights that in his review on the cost-of-illness of COPD in Italy, direct costs accounted for almost 90% of total costs related to COPD management.³¹ Hence, it is fair to state that our analysis provides valuable information for decision-makers in planning economic and political strategies for COPD management from the perspective of the public health system.

It is also necessary to highlight the current cost of disease management, considering its prevalence in the Brazilian population. A systematic review that summarized the prevalence of COPD in Brazil included 12 studies in the meta-analysis, obtaining a prevalence of 17% (95% CI: 13-22%) among adults over 40 years of age.³² Although the epidemiological data do not relate the prevalence according to the severity of the disease, it is possible to estimate, based on the measures of central tendency of the costs by stage obtained in this analysis, a value of BRL 29,036,988,226.85 destined to the management of the disease. Although this value reflects only an estimate and may be overestimated due to the lack of concise data on the proportion of individuals affected in each degree of disease severity, the repercussion of COPD on the demand for the use of health resources in the country is visible.

Being a preventable situation, the need to encourage the development of strategies that can avoid

the occurrence of the disease is even more evident. The World Health Organization recommends the following interventions to reduce the global impact of COPD: smoking cessation, encouragement of physical activity, vaccination, adequate use of inhalation devices, and access to pulmonary rehabilitation programs. In addition, COPD is one of the pathologies included in the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2030, a global strategy that aims to reduce the avoidable burden of morbidity, mortality, and disability related to non-communicable diseases. Such actions are key elements in reducing the incidence and worsening of the illness, consequently leading to a reduction in the economic burden associated with its clinical management.

Study limitations

In the hospitalization cost analysis, our study primarily accounted for the *per diem* (daily rates) charged by hospitals. These rates typically include room charges and routine care but do not encompass additional expenses such as medical materials, specific drug costs, the utilization of medical equipment, or other infrastructural costs. The reliance on *per diem* rates was dictated by the data available from the Sistema de Informações Hospitalares (SIH), which predominantly captures these daily charges. Consequently, the exclusion of these supplementary costs may limit the comprehensiveness of our hospitalization cost estimates, potentially underrepresenting the full economic burden of COPD-related hospital stays.

The lack of information on the prevalence of COPD by disease stage also made it impossible to correlate hospitalizations with the severity of the condition, as it could be included in the total cost per patient per year. As for pharmacological treatment, charges linked to access to medicines through supplementary health care (health insurance) were not included. Moreover, while adopting the Brazilian Unified Health System perspective, our study did not include costs associated with judicialization – legal actions taken by patients to access treatments outside the standard Brazilian Unified Health System coverage – due to the challenges in estimating

these costs with the available data, despite their potential impact on the overall economic burden of COPD.

In conclusion, it is estimated that the cost of treatment and follow-up of a patient with COPD in the stable phase in Brazil can range from BRL 418.50 [price year 2019] (USD 202.27 [price year 2019] / USD 253.69 [price year 2024]) to BRL 4,257.53 [price year 2019] (USD 2,057.77 [price year 2019] / USD 2,580.88 [price year 2024]), and the exacerbations of this condition also present a considerable impact on costs related to hospital management of respiratory diseases in the country. Given this scenario, it is necessary to highlight the importance of promoting and implementing effective strategies and public policies to reduce exposure to risk factors for the disease, early diagnostic methods, and control the progression of the condition.

Furthermore, the study's methodology, which employs an eclectic mix of cost approaches and relies on input from a small expert panel, carries inherent limitations. The cost of illness methodology may not fully capture indirect costs or the intangible aspects of disease burden, and the limited panel size may not reflect a broader range of clinical practice, potentially introducing bias. Additionally, the combination of macro and micro-costing techniques, while comprehensive, may lead to inconsistencies due to varying data resolution. These methodological considerations are crucial in interpreting the findings and should inform future research that might benefit from a more uniform costing approach and an expanded multidisciplinary expert panel.

Authors' contributions

Conceptualization: H.H.L. and A.C.M.; Data curation: S.M.; Formal analysis: S.M., H.H.L. and A.C.M.; Funding acquisition: A.C.M.; Investigation: S.M., H.H.L. and A.C.M.; Methodology: H.H.L. and A.C.M.; Project administration: A.C.M.; Resources: H.H.L. and A.C.M.; Supervision: H.H.L. and A.C.M.; Validation: W.E.B., H.H.L. and A.C.M.; Visualization: W.E.B.; Writing – original draft: S.M. and W.E.B.; Writing – review & editing: W.E.B. and H.H.L.

Revisores responsáveis

João António Catita Garcia Pereira e Sérgio Prada.

References

1. COPD Global Initiative. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) - 2020 Report. 2020. [acesso em 07 ago 2023]. Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Gómez Sáenz JT, Quintano Jiménez JA, Hidalgo Requena A, González Béjar M, Gérez Callejas MJ, Zangróniz Uruñuela MR, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: morbimortalidad e impacto sanitario. *SEMERGEN - Medicina de Familia* 2014;40:198–204. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.12.009>.
3. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet* 2017;389:1931–40. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
4. World Health Organization. WHO highlights huge scale of tobacco-related lung disease deaths 2019. [acesso em 17 ago 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>.
5. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016;21:14–23. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/resp.12660>.
6. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medical Clinics of North America* 2019;103:453–61. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.005>.
7. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi Moghaddam S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2019;25:47–57. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.26719/emhj.18.014>.
8. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon*

- Dis 2020;Volume 15:439–60. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S234942>.
9. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcaraz A, Rodríguez B, et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. Buenos Aires: 2017.
 10. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:327. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.3350/cmh.2014.20.4.327>.
 11. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value in Health* 2013;16:e1–5. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.010>.
 12. Oliveira ML de, Santos LMP, Silva EN da. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Rev de Nutr* 2014;27:585–95. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1415-52732014000500007>.
 13. Brazil. Diretriz metodológica: Estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde. Brasília: 2019. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/Diretriz_Metodologica_Estudos_de_Microcusteio_Aplicados_a_Avaliacoes_Economicas_em_Saude.pdf
 14. Tan SS. Microcosting in economic evaluations: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability. Erasmus Universiteit Rotterdam, 2009.
 15. Brazil. Pesquisa nacional de saúde 2019: informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: 2020.
 16. Brazil. Portaria N° 609, de 6 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0609_06_06_2013.html#:~:text=O%20Protocolo%2C%20objeto%20desta%20Portaria,Sa%C3%BAde%20dos%20Estados%2C%20do%20Distrito
 17. Souliotis K, Kousoulakou H, Hillas G, Tzanakis N, Toumbis M, Vassilakopoulos T. The direct and indirect costs of managing chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;Volume 12:1395–400. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S132825>.
 18. Revorêdo LDS, Maia RS, Torres GDV, Chaves Maia EM. O USO DA TÉCNICA DELPHI EM SAÚDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ESTUDOS BRASILEIROS. *Arq de Ciênc Saúde* 2015;22:16. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.22.2.2015.136>.
 19. Brazil. Informe Técnico - 21ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza. Brasília: 2019. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/informe-tecnico-campanha-influenza2019.pdf>
 20. Brazil. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_centros_imunobiologicos_especiais_5ed.pdf
 21. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13–64. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>.
 22. Jenkins A, Gowler H, Curtis F, Holden N, Bridle C, Jones A. Efficacy of supervised maintenance exercise following pulmonary rehabilitation on health care use: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;Volume 13:257–73. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S150650>.
 23. Chen X, Wang N, Chen Y, Xiao T, Fu C, Xu B. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional stu-

- dy in four cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;Volume 11:2625–32. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S118523>.
24. Oates GR, Niranjana SJ, Ott C, Scarinci IC, Schumann C, Parekh T, et al. Adherence to Pulmonary Rehabilitation in COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019;39:344–9. [acesso em 15 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000436>.
25. Tupinã Alcântara de Moreiral 2, 3, Aramis, Ribeiro Pinto1 2, 4, 5, Charleston, Moreira Lemos2 AC, Assunção-Costa5 L, Santana Souza5 G, Martins Netto1 6, Eduardo. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras de Pneumol* 2022:e20210120. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210120>.
26. Forno E, Ortega VE, Celedón JC. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2023;44:519–30. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.03.008>.
27. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2018. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012066.pub2>.
28. Szpak R, Strapasson GC, Böger B, Rattmann YD, Gomes EC. Legal demands of the tiotropium bromide for treatment of chronic obstructive pulmonary disease and their financial impact for the State of Paraná, Brazil. *Einstein (São Paulo)* 2019;18. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020GS4442.
29. Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev* 2021;11:31. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9>.
30. Stafyla E, Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulialis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;Volume 12:461–6. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/COPD.S123095>.
31. Dal Negro R. COPD: The Annual Cost-Of-Illness during the Last Two Decades in Italy, and Its Mortality Predictivity Power. *Healthcare* 2019;7:35. [acesso em 10 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare7010035>.
32. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet* 2020;25:4547–57. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.00222019>.



Diretriz de manejo da febre no contexto do cuidado farmacêutico

Guideline for managing fever in the context of pharmaceutical care

Alice Paiva da Costa¹ (Orcid: 0000-0003-1968-8899), Ana Paula de Oliveira Barbosa^{1,2} (Orcid: 0009-0007-9549-6916), Bárbara Manuella Cardoso Sodré Alves^{1,2} (Orcid: 0000-0001-9875-4334), Rafael Mota Pinheiro¹ (Orcid: 0000-0003-0348-6176), Laís Bié Pinto Bandeira^{1,2} (Orcid: 0000-0001-5948-110X), Felipe Melo Queiroz¹ (Orcid: 0009-0001-8377-847X), Marcela Mofati Boechat¹ (Orcid: 0000-0001-7349-1099), Nélio Gomes de Moura Junior¹ (Orcid: 0000-0003-4695-0207), Rodrigo Fonseca Lima¹ (Orcid: 0000-0001-8173-4425), Tiago Marques dos Reis³ (Orcid: 0000-0002-0789-0187), Rafael Santos Santana¹ (Orcid: 0000-0003-4481-210X)

¹Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos. Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

²Ministério da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

³Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente:

Rafael Santos Santana. Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos, Departamento de Farmácia, Faculdade de Saúde, Campus Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil. E-mail: rafael.santana@unb.br

Como citar este artigo:

Costa AP, Barbosa APO, Alves BMCS, Pinheiro RM, Bandeira LBP, Queiroz FM, Boechat MM, Moura Júnior NG, Lima RF, Reis TM, Santana RS. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3. p.46-59

Recebido em 01/12/2023.

Aceito para publicação em 01/03/2024.

RESUMO

Objetivo: Sistematizar, por meio da prática baseada em evidências, o manejo de casos autolimitados de febre no contexto do Cuidado Farmacêutico. **Métodos:** Para elaboração da diretriz foi adotado o método ADAPTE como processo estruturado de revisão da literatura e construção do documento. Foram ainda utilizadas as ferramentas AGREE II e GRADE para análise dos guias de prática selecionados durante o processo e para categorização das evidências, respectivamente. **Resultados:** Após elaboração, observou-se que a anamnese farmacêutica é passo importante para confirmar se a febre é apenas um episódio isolado e autolimitado, se está associada a um contexto de “febre fobia” ou se inspira cuidados assistenciais mais intensivos; a duração da febre e sintomas associados, como desidratação, taquicardia persistente, taquipneia, hipertensão, são alguns sinais para encaminhamento. Dentre as medidas não farmacológicas, a ingestão de líquidos é a mais recomendada a fim de evitar desidratação. Além disso, recomendam-se ações de educação em saúde para coibir métodos inadequados de diminuição da temperatura, como banhos gelados ou com álcool, e incentivar práticas adequadas, como manter o paciente em ambiente fresco, aferir corretamente a temperatura e descartar adequadamente termômetros. Em relação ao tratamento farmacológico, deve-se avaliar com atenção a condição clínica do paciente, uma vez que o uso dos antitérmicos é indicado exclusivamente para alívio de sinais de desconforto, dando preferência ao Ibuprofeno e Paracetamol.

Conclusão: Apesar de ser um processo fisiológico benéfico, a febre requer cautela em seu manejo, principalmente em relação às populações vulneráveis, como crianças nos primeiros três meses de vida, gestantes, puérperas, idosos e outras pessoas em uso de medicamentos como corticoides, imunossuppressores ou em polifarmácia.

Palavras-chave: Manejo de Problemas de Saúde Autolimitados; Farmácia Comunitária; Farmácia Clínica

SUMMARY

Objective: To systematize, through evidence-based practice, the management of self-limiting cases of fever in the context of Pharmaceutical Care. **Methods:** To prepare the guideline, the ADAPTE method was adopted as a structured process for reviewing the literature and constructing the document. The AGREE II and GRADE tools were also used to analyze the practice guidelines selected during the process and to categorize the evidence, respectively. **Results:** After elaboration, it was observed that the pharmaceutical anamnesis is an important step in confirming whether the fever is just an episode or whether it is associated with a state of disorientation in the patient; persistent tachycardia; tachypnea, hypertension and/or postural hypotension, as well as its duration for referral purposes. Among the non-pharmacological measures, fluid intake is the most recommended in order to avoid the risk of dehydration, as well as health education actions to avoid external methods of lowering the temperature, such as cold baths or baths with alcohol, as well as recommending cool environments, correct temperature measurement and the disposal of thermometers. Pharmacological treatment should be carefully evaluated, as it is only indicated for relieving signs of discomfort, giving preference to Ibuprofen and Paracetamol. **Conclusion:** Despite being a beneficial physiological process, caution is needed in vulnerable populations, such as the first three months of a child's life, pregnant women, puerperal women and patients taking medications such as corticosteroids, immunosuppressants or polypharmacy and the elderly.

Keywords: Management of Self-Limited Health Problems; Community pharmacy; Clinical Pharmacy

Introdução

A febre é definida como uma temperatura corporal acima da variação normal, caracterizada por uma resposta fisiológica controlada à uma infecção, doença ou trauma.¹⁻⁴ A temperatura interna do corpo, em situações normais, mantém-se entre 36°C e 37,5°C, podendo mudar em decorrência do momento do dia, do instrumento utilizado para mensuração, do ambiente em que se encontra o indivíduo e da idade do paciente. No geral, entretanto, a média da temperatura corporal é 37°C.¹⁻⁴

Crianças possuem uma média de temperatura corporal mais alta que adultos. Em recém-nascidos, a temperatura retal média é de 37,5°C, podendo chegar a 38°C. Idosos, por outro lado, possuem uma média de temperatura corporal mais baixa. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) definem a febre como temperatura retal maior que 38°C ou axilar maior que 37,5°C em adultos ou crianças. No grupo geriátrico, considera-se febre a temperatura oral maior que 37,8°C ou retal maior que 37,5°C ou, ainda, aumento acima de 1,1°C de variação da temperatura basal verificada em medidas anteriores. Dos três maiores sítios de verificação da temperatura (retal, oral e axilar), o sítio retal reflete a mais exata para definição da temperatura corporal, embora a aferição axilar seja o método mais cômodo. Fatores como suor, temperatura ambiente, umidade e pelos na axila podem atrapalhar a mensuração correta desse parâmetro fisiológico.^{1,5}

Nesse contexto, três conceitos importantes precisam ser distinguidos. A febre ou piroxia consiste em um mecanismo regulado pelo hipotálamo como resposta a um pirógeno e que, geralmente, é benéfica para o indivíduo e serve como sinal de alerta. Hiperpirexia, por sua vez, ocorre quando essa “febre” é extremamente elevada, acima de 41,5° C, o que implica na probabilidade de um problema de saúde mais sério, geralmente causado por sepses ou hemorragias intracranianas e que pode resultar em sérias consequências físicas e cerebrais. Por último, a hipertermia pode ser definida como uma elevação exacerbada da temperatura, causada por uma falha hipotalâmica em manter a homeostase do corpo, o que eleva a temperatura de forma não controlada e exclui a hipótese de febre causada por pirógenos, que

é extremamente prejudicial, exige tratamento diferenciado e emergencial já que não responde ao uso de antipiréticos.^{2,3,5-7}

Importante destacar também o conceito de “*feverphobia*”, ou febrefobia, que consiste em uma tendência que afeta pais de todos os níveis socioeconômicos e profissionais de saúde, ao tratar com extrema preocupação a avaliação e manejo desse sinal em crianças. Observa-se, assim, que as pessoas parecem acreditar que a febre, sozinha, possa causar danos graves e irreversíveis, o que leva a ansiedade, consultas emergenciais em hospitais e uso de tratamentos desnecessários ou de forma incorreta com antipiréticos.⁶⁻⁸

No manejo da febre, estudos mostram que um quarto dos pais daria antipiréticos às crianças com temperaturas abaixo de 37,8°C; 85% também reportam que acordam seus filhos para dar continuidade ao tratamento com antipiréticos.⁷ Também se observa uma alta quantidade de erros de medicação, sendo o mais frequente a superdosagem.^{7,9} A razão mais apontada para o uso de antipiréticos foi a diminuição do risco de convulsões febris, dano cerebral e evolução da doença, apontando a diminuição da temperatura como o principal desfecho esperado.

Portanto, o farmacêutico pode contribuir no suporte ao manejo desse sinal, orientando o uso racional por meio de informações claras e confiáveis e reduzindo as visitas ambulatoriais em casos agudos e inespecíficos.^{3,9}

Métodos

Para a elaboração dessa diretriz utilizou-se como fundamentação teórica o método **ADAPTE**, dividido em três fases consecutivas: (i) configuração, (ii) adaptação e (iii) finalização. O método consiste em um processo estruturado de construção de guias de prática a partir de documentos pré-existentes na literatura científica. No caso deste trabalho, foram eleitos como documentos de referência: (i) guias de orientação de bases de síntese de evidências; (ii) diretrizes clínicas do tema; (iii) revisões sistemáticas sobre os tratamentos; (iv) guias ou artigos específicos do cuidado farmacêutico.^{10,11}

As buscas foram realizadas entre novembro de 2020 e março de 2021, com os termos MeSh e ope-

radores booleanos “Fever”[Title] OR “Hyperthermia”[Title] OR “Pyrexia”[Title]. Foram realizadas buscas nas bases de síntese de evidências Best Practice, Dynamed e Uptodate; no site de desenvolvedores de diretrizes *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e no site do Conselho Federal de Farmácia (CFF); e, por fim, nas bases Cochrane, PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS/MS).

Foram considerados critérios de inclusão: publicações escritas em inglês, português ou espanhol; que abordaram a febre leve e inespecífica em adultos, crianças e idosos, além de tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), paracetamol, ácido acetilsalicílico (AAS) e dipirona. Foram definidos como critérios de exclusão: publicações sobre febre como sintomas de doenças específicas ou infecções por agentes virais específicos; febre com neutropenia; febre em ambientes hospitalares; febre em pessoas com comorbidades secundárias; febre em sepses; febre maligna/crônica; e documentos que abordaram exclusivamente sugestão de tratamentos com baixa evidência científica.

Para avaliação prévia das diretrizes identificadas na literatura e como modelo para definição das seções e escrita desta Diretriz, foi utilizada a ferramenta **AGREE II** (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).¹²⁻¹⁴

Foi também realizada uma análise da qualidade das evidências encontradas em relação às potenciais intervenções farmacológicas e não farmacológicas utilizando a ferramenta **GRADE** (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Destaca-se que o GRADE é internacionalmente utilizado para categorização das recomendações e como auxílio na tomada de decisões. Seguindo esse método, as intervenções foram classificadas de acordo com seu nível de evidência em: (i) alta, (ii) moderada, (iii) baixa e (iv) muito baixa e quanto ao grau de recomendação como (i) forte ou (ii) fraca.^{15,16}

Resultados

Após pesquisa nas bases de dados foram identificadas 2632 referências, sendo selecionados após remoção de duplicados 88 documentos para leitura de título e resumo. Foram eleitos 36 trabalhos após

aplicação dos critérios de seleção para leitura do texto completo. A diretriz está composta pelas seguintes seções apresentadas a seguir:

- Objetivos do Cuidado Farmacêutico;
- Avaliação e Anamnese Farmacêutica;
- Intervenções Não Farmacológicas;
- Intervenções Farmacológicas;
- Sinais de Alerta e Encaminhamentos;
- Monitoramento dos Resultados.

Objetivos do Cuidado Farmacêutico

1. Apoiar o paciente quanto à forma correta do manejo farmacológico da febre em casa, aliviando o desconforto relacionado com os sinais e sintomas apresentados;^{3,9,17}

2. Identificar pacientes com febre aguda que podem ser tratados em casa e pacientes com febre de alto risco que requerem tratamento específico e encaminhamento;^{3,9,17}

3. Analisar os fatores que promovem a febre para verificar se são resultados de tratamentos de longo prazo, comorbidades, imunização ativa, inflamação e/ou infecções não identificadas;^{3,9,17}

4. Orientar para medidas de prevenção de infecções, rotina de observação da febre e cuidados não farmacológicos;^{3,6}

5. Reduzir a “febrefobia” por meio da educação dos pais, fornecendo informações de manejo em crianças e diminuindo a ansiedade relacionada com o estado febril.^{7,9}

Avaliação e Anamnese Farmacêutica

A febre acontece a partir da interação de pirógenos externos (ex.: infecciosos ou toxinas) ou internos (ex.: citocinas imunes) no ponto de equilíbrio hipotalâmico que regula a temperatura corporal. As citocinas são carregadas pela circulação até o hipotálamo anterior, onde induzem o aumento abrupto na produção de prostaglandina, especialmente a prostaglandina E2 (PGE2) que no cérebro aumenta o ponto de ajuste do centro hipotalâmico. Assim, o centro termorregulatório, reconhecendo a temperatura corporal como muito baixa, aciona uma série de mecanismos para aumentá-la até que seja alcançado o novo equilíbrio.^{1,2}

A partir da estimulação do centro vasomotor hipotalâmico, é iniciada a vasoconstrição, reduzindo o fluxo de sangue periférico a fim de diminuir a perda de calor e, algumas vezes, induzindo calafrios, que aumentam a produção de calor. O processo segue até que a temperatura do sangue que passa pelo hipotálamo diminua o ponto do equilíbrio hipotalâmico (ex., com fármacos antipiréticos), revertendo então para perda de calor por meio de sudorese e vasodilatação.^{2,3}

Dados mostraram que pacientes hospitalizados com diagnósticos infecciosos e febre de até 39,4°C possuem um prognóstico mais positivo que aqueles que mantêm a normotermia, evidenciando que a febre não é uma doença e sim um mecanismo de defesa do organismo no combate a infecções de fase aguda, resultando em um efeito final benéfico ao indivíduo.^{2,7} O aumento da temperatura corporal diminui a replicação de bactérias e vírus que infectam seres humanos, além de aumentar a defesa dos glóbulos brancos por meio do aumento da velocidade com que chegam aos sítios de infecção, a produção de

neutrófilos e a proliferação de linfócitos T.² Em contrapartida, a febre é relacionada com outros sinais e sintomas que levam ao desconforto do paciente e aumento da demanda metabólica, podendo ser prejudicial quando há comprometimento da função cardíaca ou pulmonar.^{1,2,7,18}

As causas de uma doença febril muitas vezes não são identificadas. Sabe-se que, de forma geral, a febre é causada em reação a doenças inflamatórias e/ou infecciosas. A febre aguda, mais frequente, costuma ser decorrente de algum tipo de infecção autolimitada, podendo ser facilmente tratada em casa. Entretanto, além de estar relacionada com sérios desconfortos para o indivíduo, a febre também pode ser um indicativo de infecções bacterianas ou doenças severas.^{3,6,19}

A anamnese farmacêutica deve ser conduzida no sentido de analisar se o problema de saúde autolimitado relatado pelo paciente se confirma ou pode se tratar de algum agravo que requer maior atenção (**Quadro 1**).

Quadro 1. Anamnese farmacêutica em pacientes com febre (Estratégia INDICO)²⁰⁻²⁸

Domínio	Perguntas/Investigação*	Observações importantes
Identificação do Paciente	Qual a idade do paciente? O paciente está em bom estado geral ? Alimenta-se bem? Apresenta alguma difficuldade para falar, andar ou dormir ?	Em crianças, o relato dos pais ou observação do estado geral pelo profissional é fundamental para medir o nível de gravidade da febre.
Natureza dos sinais e sintomas	O paciente possui algum sinal ou sintoma associado ao episódio febril? Apresenta desconforto, cefaleia, calafrios, dor no corpo, coriza, congestão, tosse? A febre é contínua ou intermitente?	Investigar viagens recentes a regiões que podem ter alguma epidemia em curso. Atentar-se para sinais e sintomas que sugerem doenças mais graves e sinais de desidratação.
Duração	Quando iniciou o estado febril do paciente? É recorrente? Fez alguma viagem recente ao exterior? Teve contato com alguma pessoa com sintomas gripais?	A febre persistente por mais de 3 dias requer encaminhamento médico em crianças acima de 2 anos e adultos, bem como episódios febris recorrentes em um período de 6 meses.
Iniciou algum tratamento	O paciente já fez uso de algum medicamento durante este episódio? Caso afirmativo, houve melhora? Quais os medicamentos usados anteriormente? O paciente possui alguma preferência de tratamento?	A falta de resposta ao uso de antipiréticos no período de três dias requer encaminhamento médico. Também pode ser importante a prescrição de medicamentos que o paciente relata efetividade anteriormente.
Comorbidades	Fez uso recente de antibióticos? Qual o histórico de vacinação ? O paciente possui alguma doença crônica? É imunodeficiente ?	Investigar febre induzida por fármacos ou por uso de vacinas. Algumas doenças crônicas limitam o uso de certos medicamentos. Pacientes com imunodeficiência devem ser encaminhados ao médico.
Outras Situações Especiais	A paciente está grávida ou é lactante?	A febre em puérperas pode ser causada por mastites e deve ser avaliada pelo médico. Em grávidas, o uso de medicamentos é limitado.

* Perguntas sugestivas. Não possui finalidade diagnóstica e sim para melhor compreensão do caso e identificação de potenciais sinais de alerta para encaminhamento.

As manifestações clínicas relacionadas com a febre são pouco específicas e não ocorrem em todos os indivíduos. No entanto, estão relacionadas com o desconforto sentido pelo paciente quando em estado febril, evidenciados por: desconforto e mal-estar generalizado; cefaleia, transpiração excessiva, calafrios, taquicardia, artralgia e mialgia e irritabilidade.^{3,6}

Um estudo utilizando o questionário *Fever Assessment Tool* (FAST) para determinação dos sinais e sintomas relacionados com a febre mostra que, além dos sintomas comuns, também pode se manifestar de forma associada a dor generalizada no corpo, sonolência, tosse (mesmo com ausência de sintomas gripais) e dificuldade ao respirar na maioria dos pacientes sintomáticos. Ademais, uma porção substancial de pacientes se encontravam assintomáticos durante os episódios febris.²⁹

Na anamnese de crianças, pode ser importante a medida de sinais vitais para rastreio de doenças mais graves. No entanto, geralmente essa população possui uma boa tolerância aos estados febris. A avaliação de uma criança acima de seis meses, portanto, não deve se basear apenas nas temperaturas altas, mas sim na impressão geral de seu estado clínico, se está alerta ou desorientada, e nas informações dadas por seus acompanhantes. Pode ser utilizado o Sistema das Luzes de Semáforo para avaliação da criança com febre (**Quadro 2**).^{6,8,17,30,31} A taquicardia

é comum na febre em crianças, contanto que não seja persistente.

Já os sinais de taquipneia, hipertensão e hipotensão postural sugerem presença de outras comorbidades mais graves, como distúrbios sistêmicos, inflamatórios ou infecções graves.³¹

A febre induzida pela utilização de medicamentos geralmente aparece entre o sétimo e o décimo dia de tratamento, mas também pode aparecer após um longo período de tratamento. Pode ser causada e vir acompanhada de reações de hipersensibilidade, ou pode ser consequência de uma alteração da termoregulação causada pela substância. Já a febre associada a utilização de vacinas ocorre dentro dos dois dias seguidos da vacinação e se caracteriza por uma febre leve. A incidência de febres medicamentosas em pacientes ambulatoriais é desconhecida, mas em pacientes internados pode atingir até 10% dos casos.^{3,6,31,32}

Em um contexto de medicalização da sociedade, está sendo cada vez mais comum o hábito de fazer “profilaxia” da febre durante a vacinação. Em um estudo randomizado controlado que avaliou essa conduta, foi observado que, embora as reações febris tenham diminuído significativamente no grupo intervenção (usando paracetamol), a administração profilática de medicamentos antipiréticos no momento da vacinação não deve ser recomendada de rotina, uma vez que as respostas dos anticorpos a vários antígenos vacinais são reduzidas.³³

Quadro 2. Sistema das Luzes de Semáforo para avaliação da criança com febre^{30,34}

Sinais e Sintomas	Verde – Baixo Risco	Amarelo – Risco Intermediário	Vermelho – Alto Risco
Cor da pele, lábios e língua	Normal	Palidez	Palidez Pele manchada Cianose
Atividade	Resposta cognitiva normal Criança sorri Acordada ou acorda facilmente Choro muito forte ou ausência de choro	Resposta cognitiva anormal Não sorri Acorda apenas com estímulo vigoroso Atividade diminuída	Sem resposta cognitiva Aparência debilitada Não acorda ou não permanece acordada Choro contínuo ou fraco
Respiração	Frequência Respiratória Normal* Lactentes (20-40 respirações por minuto) Crianças (20-25 respirações por minuto)	Taquipneia – Respiração acelerada: Com + de 40 respirações por minuto Saturação de oxigênio menor que 95%.	Criança grunhindo ou gemente Taquipneia + de 60 respirações por minuto Retrações costais
Circulação e hidratação	Pele e olhos normais Mucosas úmidas	Taquicardia Mucosas secas Baixo apetite Redução do volume urinário.	Turgor da pele anormal
Outros	Nenhum dos sintomas amarelos ou vermelhos	Temperatura maior que 39 °C, ou febre por vários dias Calafrios Edema em membro ou articulação Falta de apoio em alguma perna	Exantema que não desaparece à pressão Fontanela abaulada Rigidez na nuca Estado epilético Sinais neurológicos focais Convulsões focais

Fonte: Autoria própria. * Os valores podem variar de acordo com a referência utilizada (adultos geralmente apresentam frequência abaixo de 20 rpm)

Intervenções Não Farmacológicas

As medidas físicas de redução da temperatura (banhos, compressas e outros) geralmente não são recomendadas ou possuem pouca efetividade quando isoladas.^{3,18} De forma semelhante, cobrir com roupas quentes ou cobertores pesados, bem como banhos com álcool ou uso de gelo^{3,7} e outras técnicas de resfriamento do corpo¹⁸ também não são efetivos e não devem ser recomendados. Os pacientes geralmente utilizam essas estratégias até que os antipiréticos comecem a fazer efeito com a intenção de reduzir o desconforto relacionado com os sintomas.^{3,6} Entretanto, o resfriamento do corpo externamente não modifica a alteração fisiológica hipotalâmica como os antipiréticos, possuindo então pouca utilidade no tratamento da febre leve e aguda.^{4,6}

Banhos com água fria são utilizados em pacientes com hipertermia e hiperpirexia para diminuição rápida da temperatura corporal.⁶ No entanto, embora os pacientes febris possam apresentar a diminuição da temperatura axilar, a constrição arterial resultante dos métodos de resfriamento pode aumentar a conservação de calor internamente, levando ao aumento da temperatura retal e, conseqüentemente, piora da febre. Essas técnicas também podem estar relacionadas com aumento dos tremores.³⁵

Uma revisão sistemática de Meremikwu e colaboradores (2003)³⁵ incluiu sete estudos, com problemas metodológicos evidentes, comparando métodos físicos de resfriamento com placebo ou nenhum tratamento. Os dados obtidos foram inconclusivos para confirmar ou refutar a recomendação da maioria dessas técnicas. O banho de esponja com água morna chegou a mostrar efeitos benéficos para os pacientes em alguns estudos pequenos, mas a maioria das diretrizes sobre o tema não recomenda o uso rotineiro da técnica, pois pode causar desconforto e tremores.^{1,3,6,17,30}

O paciente deve apenas ser mantido em ambiente fresco com temperaturas até 25,6° C preferencialmente. Deve-se utilizar mantas e roupas que permitam que o indivíduo se mantenha confortável, sem procurar elevar ou diminuir por demais a temperatura corporal.^{3,6,17}

Deve ser recomendado o aumento da ingestão de fluidos (seja água ou leite materno), evitando a de-

hidratação.^{3,6,17,30} A hidratação adequada, principalmente de crianças, deve ser mantida rigorosamente durante o período de tratamento da febre, com ingestão de pelo menos 2 litros de água por dia.^{3,4} Isso porque a elevação da temperatura corporal pela febre aumenta a transpiração do paciente, fazendo-o perder mais água.³

Sugere-se evitar a recomendação de tratamentos e outras intervenções (**Quadro 3**) quando não for realmente evidente a necessidade de diminuição da temperatura corporal.^{3,17,18} A febre é um mecanismo de defesa natural do corpo, e em alguns casos, tanto o manejo farmacológico quanto o não farmacológico podem ser desnecessários.³² O principal motivo para tratar crianças febris é a melhora de seu desconforto.^{1,17} Portanto, é possível optar por não tratar crianças (e adultos) com febre leve sem desconfortos associados, favorecendo a educação em saúde.^{3,17,19,30}

Uma revisão sistemática³⁶ incluindo oito estudos mostrou que a educação contínua e preventiva dos pais e cuidadores das crianças (antes de episódios febris) sobre manejo da febre e infecções comuns é vantajosa para a criança e para o sistema de saúde. Além da diminuição de consultas médicas e de visitas em unidades emergenciais, essa intervenção também contribui para a otimização do manejo medicamentoso, com diminuição da administração de medicamentos isentos de prescrição (MIPs) inapropriados e em doses incorretas.

Sendo assim, em casos leves de febre em crianças, sem sinais de alerta, assegure que os pais entendam que o manejo da febre em crianças envolve diversas considerações importantes. Primeiramente, é vital compreender que a febre em si não aumenta os riscos de convulsões, danos cerebrais ou morte. As convulsões febris são raras e o uso de antipiréticos não as previne. Monitorar a criança enquanto ela dorme é suficiente, sem a necessidade de acordá-la para administrar medicamentos. O foco principal não deve ser a redução da temperatura, mas sim o conforto da criança priorizando a hidratação e o bem-estar geral. No mais, deve-se atentar aos sinais de alerta e buscar orientação profissional se necessário. O uso de terapias complementares ou fitoterápicas deve ser evitado devido à falta de evidência científica, e o descarte correto de termômetros de mercúrio é recomendado para garantir a segurança.^{1,3,7,8,17,19,30}

Quadro 3. Resumo de evidências das intervenções não-farmacológicas para febre.^{4,10,11,16-22,24,31-33}

Conduta	Embasamento Técnico	Grade	
		Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Aumento da ingestão de líquidos	A elevação da temperatura corporal aumenta a transpiração e a perda de água pelo corpo, sendo de extrema importância a reposição de líquidos pelo paciente para evitar danos decorrentes da desidratação.	Muito Baixa *	Forte
Educação Preventiva	Pais de crianças febris tendem a ter muita ansiedade e administrar o tratamento de forma inadequada. A educação preventiva e contínua dos pais de crianças febris e com resfriados comuns mostrou capacidade de diminuir consultas médicas e visitas em unidades emergenciais. Também demonstra uma melhora significativa no manejo medicamentoso, com diminuição da administração de medicamentos isentos de prescrição inapropriados e em dosagens incorretas.	Moderada ***	Forte
Métodos Físicos	A utilização de métodos físicos de resfriamento do corpo é muito utilizada na intenção de aumentar a perda de calor corporal em pacientes febris, porém também está relacionada com o aparecimento de efeitos adversos desconfortáveis e prejudiciais. O uso do banho de esponja com água morna pode aumentar o risco de efeitos adversos, incluindo calafrios, tremores e choro em crianças. Outros métodos, como banho com água fria e aplicação de álcool podem provocar ainda mais efeitos adversos. A utilização de álcool para resolução da febre é contraindicada devido aos riscos de irritação e intoxicação por inalação do produto.	Moderada ***	Fraca

Intervenções Farmacológicas

O tratamento farmacológico da febre deve ser utilizado apenas com objetivo de diminuir um desconforto significativo do paciente e quando a relação risco-benefício for favorável. A diminuição da temperatura corporal não é o principal objetivo da terapia medicamentosa.^{1,4,18,30} Os MIPs disponíveis no Brasil para o tratamento da febre são: AINEs como ácido acetilsalicílico e ibuprofeno, e os antipiréticos paracetamol e dipirona (Quadro 4).^{3,47} O efeito antipirético desses medicamentos normalmente começa após 1-3h de sua administração, com duração de até 6h,^{1,17} e o tempo de tratamento não deve exceder três dias.^{3,6}

O mecanismo de antipirexia está relacionado, principalmente, com a inibição de ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), enzimas responsáveis pela síntese de PGE2. O paracetamol é um fraco inibidor dessas enzimas no tecido periférico, porém sua metabolização no cérebro leva ao efeito antipirético.^{5,32} Os AINEs estão relacionados com a alteração de uma série de fatores que levam à febre e inflamação. A inibição da COX-2 no cérebro é seu principal efeito antipirético, porém essa classe de medicamentos também diminui a ação de diversas outras citocinas que podem levar ao aumento da temperatura corporal.³²

Os fármacos com maiores evidências de uso são o ibuprofeno e o paracetamol.^{3,4,6} Ambos são, tam-

bém, os medicamentos considerados mais seguros e efetivos para uso em crianças e os mais recomendados e prescritos internacionalmente. Contudo, no Brasil também há disponibilidade da dipirona, com autorização de uso em crianças pela Anvisa.^{3,7,17,30,48} Apesar da escassez de evidências sobre dipirona pela não comercialização desse medicamento em alguns países devido ao risco de agranulocitose, seu uso tem se mostrado seguro.^{3,49}

No Brasil, segundo dados da maior pesquisa populacional sobre acesso a medicamentos (a PNAUM), ibuprofeno, paracetamol e dipirona são os medicamentos mais consumidos por crianças, sendo a dipirona o mais utilizado. A Coorte de Nascimentos de Pelotas (2004), maior e mais antiga do país, também observa o consumo prioritário dessa tríade ao longo das décadas.^{50,51}

Nas doses apropriadas, o paracetamol se apresenta quase livre de efeitos adversos. Todavia, a *overdose* causada pelo medicamento é de difícil tratamento e pode ser fatal. O ibuprofeno está relacionado com sintomas gastrointestinais e renais, porém também é considerado seguro em doses adequadas.^{1,32}

Em uma revisão sistemática³⁸ na qual se abordou os efeitos dos antipiréticos em adultos (n = 5 artigos) e crianças (n = 30 artigos), os autores concluíram que o ibuprofeno possui uma superioridade

em relação ao paracetamol em metade das fontes selecionadas. Quanto à segurança, foram relatados episódios de leve (como náuseas) a grave intensidade (como pneumopatias). Contudo, apenas um estudo em crianças apontou o paracetamol como mais tolerável que o ibuprofeno. Portanto, o ibuprofeno se mostra como uma opção tão ou mais efetiva e segura que o paracetamol para adultos e crianças.³⁸

De modo semelhante, em outra revisão sistemática focada em crianças com menos de dois anos, o ibuprofeno apresentou maior efetividade que o paracetamol, sem aumento do risco renal ou hepático. Entretanto, o efeito não foi superior quando comparado após algumas horas.³⁹

Quando avaliado, o uso combinado ou alternado de ibuprofeno com paracetamol se mostrou efetivo na redução da temperatura.^{8,17,30} Contudo, apesar dos benefícios, do ponto de vista clínico não é possível avaliar a segurança⁴⁸ e a realização da prática não se mostra relevante.⁵² O efeito sobre o desconforto da criança e o número de doses do medicamento também foi modesto. Além disso, a utilização de dois medicamentos para controlar um evento considerado inofensivo pelo profissional da saúde, pode, nos casos do manejo de febre em crianças, aumentar a ansiedade dos pais, contribuindo para a febrefofia.^{7,8,53} Sendo assim, o uso combinado de paracetamol e ibuprofeno deve ser considerado apenas caso o uso isolado não se mostre efetivo. Em adição, o tratamento deve ser devidamente orientado e monitorado pelo farmacêutico para evitar agravos decorrentes de possíveis eventos adversos.^{1,19,30}

Não se recomenda o uso de antipirético em crianças com intuito de prevenir convulsões febris^{8,17,30} pois são inefetivos em diminuir a temperatura nos episódios que levam a convulsão ou prevenir a recorrência do evento.⁵⁴ Três estudos compararam o uso profilático dos antipiréticos e encontraram a mesma taxa de ocorrência de convulsões nos dois grupos, intervenção e placebo (22-24%).⁵⁴

Também é recomendado evitar produtos com combinações para tosse e gripe em crianças, pois podem aumentar os riscos de superdosagem, efeitos adversos e utilização duplicada de princípios ativos.^{3,4,7,17} Estudos experimentais mostram que medicamentos contendo mistura de analgésicos e antipiréticos aumentam as chances de toxicidade

renal quando comparado com formas farmacêuticas isoladas.⁵⁵ Além disso, a hepatotoxicidade induzida por paracetamol muitas vezes está relacionada com sobredosagem por ingestão concomitante de múltiplos medicamentos contendo o princípio ativo.³²

Outra opção disponível no mercado é o ácido acetilsalicílico para tratamento em adultos. Em crianças com menos de 12 anos, o uso não é recomendado devido aos riscos do desenvolvimento da síndrome de Reye.^{3,17,32} Em uma revisão, foi analisada a efetividade do ácido acetilsalicílico no tratamento de febre e resfriados em diferentes ensaios clínicos.⁵⁶ Os três ensaios clínicos analisados mostraram uma diminuição significativa da temperatura corporal, apresentando uma efetividade semelhante a outros anti-inflamatórios e antipiréticos utilizados no tratamento da febre. Em um ensaio clínico randomizado com pacientes adultos manifestando febre aguda,⁵⁷ tanto o paracetamol quanto o ácido acetilsalicílico diminuíram em até 1 °C a temperatura corporal quando utilizados 500 mg e até 1,4°C quando 1000 mg. Nesse ensaio, também foi concluído que a diminuição da temperatura corporal vem acompanhada de um alívio do desconforto e sintomas relacionados com o estado febril.

O uso de anti-inflamatórios (ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) na gravidez pode inibir o parto e, portanto, não deve ser usado, assim como a dipirona. Tanto na gravidez quanto na lactação, o paracetamol deve ser a primeira escolha de tratamento.^{3,58}

Em pacientes idosos, é necessário estar atento ao uso de polifarmácia, comorbidades e histórico clínico.³ Os AINEs (ibuprofeno e ácido acetilsalicílico) para febre em idosos são contraindicados, segundo os critérios de Beers,⁵⁹ devido ao aumento do risco de sangramentos gastrointestinais e úlceras. Esses medicamentos também devem ser vistos com cautela devido aos demais efeitos adversos e tendência desta população a ter problemas gastrointestinais, cardiovasculares e renais.⁵⁸ Sendo assim, o paracetamol também se torna o antipirético recomendado.^{3,58}

Outra consequência do uso de AINEs é a elevação da pressão arterial devido à inibição da vasodilatação renal,⁵⁸ portanto, o uso deve ser evitado em pacientes com hipertensão, bem como na insuficiência cardíaca e/ou renal, devendo ser priorizado o uso de paracetamol.³

Não obstante, o uso profilático de medicamentos para prevenir a febre pós-vacinação não é recomendado devido à falta de estudos mostrando a eficácia desta intervenção.^{3,17,53} A febre e as reações locais devem ser observadas como reações normais à vacina e não são prejudiciais.¹⁷ A resposta imune pode ser diminuída com a administração de paracetamol de forma profilática, devendo ser utilizado caso haja, de fato, desconforto significativo após a administração da vacina.^{3,60} O Ministério da Saúde recomenda a administração de paracetamol, dipirona ou ibuprofeno em crianças e adultos nestes casos.⁶⁰

Pacientes que foram diagnosticados com dengue ou que vivem ou viajaram para áreas endêmicas não

devem usar AINEs devido ao risco de quadros hemorrágicos.^{3,61} O Ministério da Saúde recomenda o tratamento com paracetamol ou dipirona em casos de suspeita de arboviroses.⁶²

Sinais de Alerta e Encaminhamento

Apesar de ser um problema de saúde autolimitado, deve-se considerar algumas situações (Quadro 5) de alerta que necessitam de encaminhamento. Para crianças com menos de três meses apresentando febre, recomenda-se a avaliação pelo médico pediatra. Isso se faz necessário pois nessa população a febre pode ser o único sinal clínico de uma infecção grave.^{7,33}

Quadro 4 - Resumo das intervenções farmacológicas para febre^{3,7,17,30,48,63-66}

Medicamento	Uso Padrão	Orientações ao Paciente	Grade	
			Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Ácido Acetilsalicílico ^{MIP/SUS} (comprimido e comp. de liberação prolongada 500mg)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 500mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 4000mg/dia (8 comprimidos) CRIANÇAS: Contraindicado para menores de 12 anos de idade	“Tomar preferencialmente após as refeições” “Evitar o uso de álcool pelo aumento do risco de irritação gástrica” “Como demais AINES evitar doses altas, tempo prolongado (+ de 5 dias)” “Reportar quaisquer sinais de sangramento excessivos”	Moderada***	Forte
Paracetamol ^{MIP/SUS} (Comprimido 500mg e 750mg Suspensão oral 100mg/mL e 32mg/mL Solução oral 200mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 500mg ou 1 comprimido de 750mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 4000mg/dia (8 comprimidos de 500mg). CRIANÇAS: A dose recomendada varia de 10 a 15 mg/kg/dose. Deve-se usar seringa dosadora adequada. Se necessário repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 75mg/kg/dia (5 doses).	“Boa parte dos comprimidos são revestidos, não partir ou mastigar” “Alternativa preferencial para grávidas e crianças, com cautela” “As fórmulas efervescentes devem ser dissolvidas em pelo menos meio copo de água”	Moderada***	Forte
Dipirona ^{MIP/SUS} (Comprimido 500mg e 1g Solução oral 50mg/mL e 500mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos. Se necessário, repetir a cada 6 horas. Dose máxima: 4g (8 comprimidos 500mg ou 4 comprimidos 1g) CRIANÇAS (acima de 3 meses e 5kg): A dose recomendada varia de 10 a 15 mg/kg/dose. Deve-se usar seringa dosadora adequada ou orientação de gotas por kg na bula. Se necessário repetir a cada 6 horas. Dose máxima: 60mg/kg/dia (4 doses).	“Evitar uso em pessoas com histórico de alergias medicamentosas” “Pode ser utilizado em suspeita de dengue” “Preferir outras alternativas em idosos debilitados ou possibilidade de hipotensão” “Pode alterar alguns exames laboratoriais como perfil lipídico, alertar analista” “Evitar solução oral em pacientes com diabetes”	Moderada***	Fraca
Ibuprofeno ^{MIP/SUS} (Comprimido e cápsulas 200mg, 300mg, 400mg Suspensão oral 20mg/ml, 30mg/mL, 50mg/mL e 100mg/mL)	ADULTOS: 1 a 2 comprimidos de 200mg ou 1 comprimido de 300mg ou 1 comprimido de 400mg. Se necessário, repetir a cada 4 a 6 horas. Dose máxima: 1200 mg/dia (3 comprimidos de 400mg) CRIANÇAS (acima de 6 meses): A dose recomendada varia de 5 a 10 mg/kg. Se necessário, repetir a cada 6 a 8 horas. Dose máxima: 40mg/kg/dia (4 doses).	“Tomar preferencialmente junto ou após as refeições” “Na suspensão oral, agite bem antes de medir a dose” “Evitar álcool ou fumo, dado risco de sangramento gastrointestinal” “Como demais AINES evitar doses altas, tempo prolongado (+ de 5 dias)”	Alta****	Forte

Quadro 5 - Sinais de alerta para encaminhamento de paciente com Febre ^{3,4,6,8,17,30}

PALAVRA-CHAVE	SINAIS DE ALERTA
FEBRE PERSISTENTE OU RECORRENTE	Febre persistente por mais de três dias em crianças e adultos e por mais de 24h em bebês com menos de 2 anos. Falta de resposta ao uso de antipiréticos. Episódios febris recorrentes em um período maior que seis meses.
DESCONFORTO CONTÍNUO	Não resolução dos sintomas relacionados com a febre, mesmo com a diminuição da temperatura corporal após três dias de tratamento. Crianças com dificuldades para ingerir líquidos ou com vômito, impossibilitando o tratamento por via oral.
ALTAS TEMPERATURAS	Temperatura acima de 40°C. Suspeita de hipertermia. Crianças com menos de três meses e temperatura real acima de 38°C.
ALTERAÇÕES DE PELE, RESPIRAÇÃO OU NEUROLÓGICOS	Aparência muito debilitada, estado mental alterado e sinais vitais muito alterados. Crianças com histórico de convulsões. Crianças com os sinais “amarelos” ou “vermelhos” como alterações cutâneas, na respiração, confusão mental, sinais de desidratação.
GRÁVIDAS E PUERPÉRIO	Febre em puérperas. Grávidas com febre persistente. Mulheres amamentando com sinais de mastite
COMORBIDADES	Febre induzida por fármacos. Suspeita de doença subjacente grave. Sistema imune comprometido (uso de corticoides, imunossuppressores, quimioterapia, HIV). Possível lesão no sistema nervoso central (histórico de lesões ou derrames).
SINAIS E SINTOMAS CONFUSOS	Sinais ou sintomas incomuns que geram preocupação. Sintomas focais de alguma infecção que requerem tratamento médico (ex. infecção urinária). Vômitos ou diarreia. Dor intensa na barriga, costas ou região supra púbica.

A alta exposição à episódios febris no primeiro trimestre da gravidez pode aumentar as chances de más-formações, aparecimento de fenda palatina e outros danos no feto, bem como a utilização de certos medicamentos também pode favorecer a ocorrência desses quadros.³⁴ Lactantes, por sua vez, podem ter febre relacionada à mastite, uma inflamação do tecido mamário, caracterizada por vermelhidão, calor, inchaço e dor.³⁵ A febre induzida por fármacos pode acontecer, principalmente, em pacientes idosos, em uso de polifarmácia e pessoas vivendo com HIV.^{36,37}

Monitoramento dos Resultados

A avaliação dos resultados da terapia farmacológica e não farmacológica é feita pela reavaliação completa do paciente, analisando a adesão, segurança, efetividade das intervenções e possível necessidade de encaminhamento médico. A diminuição da temperatura com o uso de antipiréticos normalmente ocorre logo na administração da primeira dose. No entanto, a efetividade do tratamento deve ser avaliada após pelo menos um dia de uso para avaliação da diminuição real da temperatura.^{36,10}

Nas situações de automonitoramento, é importante instruir a família sobre a forma correta de mensurar a temperatura, considerando a idade e a preferência do indivíduo quanto a via de mensuração. Lembre-se de recomendar que a temperatura seja medida sempre com o mesmo aparelho e no

mesmo local, a fim de garantir a correta comparação entre as temperaturas ao longo do dia.^{3,6}

Alguns estudos apontaram que a temperatura corporal em crianças é eficientemente mensurada usando um termômetro timpânico (ouvido), bem como termômetros axilares digitais. Os termômetros orais são recomendados apenas caso a criança tenha idade o suficiente para colaborar com o procedimento de mensuração. A via retal, apesar de apresentar uma mensuração de temperatura mais confiável, é um método invasivo e não é recomendado de maneira rotineira. Os termômetros sem contato (infravermelho) devem ser utilizados com atenção dada sua maior possibilidade de erro de operação, embora tendam a ser os mais utilizados atualmente e possuam maior número de lançamentos e inovação.^{1,17,53,67}

Contribuições dos autores

APC, APOB, BMCSA, RMP, LBPB, FMQ, MMB, NGMJ, RFL, TMR e RSS foram responsáveis pela concepção do projeto, análise dos dados e redação do manuscrito; RFL, TMR e RSS foram responsáveis pela revisão e aprovação do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse em relação a este trabalho.

Editores responsáveis

Mauro Castro e Masurquede de Azevedo Coimbra.

Referências

1. Ward MA. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. Post TW, editor. Waltham (MA): UpToDate; 2020. [acesso em 04 ago 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/fever-in-infants-and-children-pathophysiology-and-management>
2. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(200):1–10. [acesso em 11 ago 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944485/>
3. Conselho Federal de Farmácia. Guia de Prática Clínica: sinais e Sintomas não específicos - Febre. . Brasília: Conselho Federal de Farmácia; 2018. 122 p. [acesso em 04 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/GuiaFebre.pdf>
4. Baos V, Dáder MJF. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores. 2008. p. 224. [acesso em 05 set 2023]. Disponível em: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/33050>
5. Dinarello CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults. Post TW, editor. Waltham (MA): UpToDate; 2018. [acesso em 05 set 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>
6. American Pharmacists Association. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self Care. 16th ed. Young LL, editor. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2009. 1050 p.
7. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics*. 2011;127(3):580–7. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/127/3/e20103852/65016/Fever-and-Antipyretic-Use-in-Children>
8. Trainor JL, Stamos JK. Fever without a localizing source. *Pediatr Ann*. 2011;40(1):21–5. [acesso em 10 set 2023] Disponível em: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/00904481-20101214-06> <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/00904481-20101214-06>
9. Thompson AP, Nesari M, Hartling L, Scott SD. Parents' experiences and information needs related to childhood fever: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2019 [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0738399119304409?via%3Dihub>
10. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 Feb 9;182(2):E78–84. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.081232>
11. ADAPTE Collaboration. Guideline Adaptation : A Resource Toolkit. Version 2.0. 2009;1–95.
12. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II instrument. 2009.
13. Brouwers MC, Spithoff K, Lavis J, Kho ME, Makarski J, Florez ID. What to do with all the AGREEs? The AGREE portfolio of tools to support the guideline enterprise. *J Clin Epidemiol*. 2020;125:191–7. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435620301116>
14. Vaz JM, Alves BM, Duarte DB, Marques LA, Santana RS. Quality appraisal of existing guidelines for the management of headache disorders by the AGREE II's method. *Cephalalgia*. 2021 Aug 18;033310242110372. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03331024211037297>
15. Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann Med*. 2015 Jan 2;47(1):1–5. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2014.969766>
16. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013 Feb 28;6(1):50–4. [acesso em 16 ago 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jebm.12018>
17. Green R, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M. Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. *South African Medical Journal*. 2013;103(12):948–54. [acesso em 18 set 2023]

- 2023]. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/samj/article/view/98340>
18. Scrase W, Tranter S. Improving evidence-based care for patients with pyrexia. *Nursing standard*. 2011;25(29):37–41.
 19. Wilkinson A. Pre-hospital assessment of a child under one year old with fever. *Emergency Nurse*. 2017;24(10):28–32. [acesso em 22 set 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279094/>
 20. Neblett M. Avaliação da cefaleia aguda em adultos. *BMJ Best Practice*. 2020. [acesso em 26 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/9>
 21. Collins T. Cefaleia enxaquecosa em adultos. *BMJ Best Practice*. 2018. [acesso em 22 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/10#:~:text=Summary,costuma%20ser%20subdiagnosticada%20e%20subtratada>.
 22. Green M, Colman R. Cefaleia tensional. *BMJ Best Practice*. 2018. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12>
 23. Dynamed. Record No. T114773, Headache - Approach to the Adult Patient. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 24. Dynamed. Record No. T114718, Migraine in Adults. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 25. Wootton R, Wippold II F, Whealy M. Evaluation of headache in adults. In: Post T, Swanson J, Goddeau R, editors. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020.
 26. BASH. National headache management system for adults. 2019; [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://headache.org.uk/wp-content/uploads/2023/02/bash-guideline-2019.pdf>
 27. Cvetković VV, Kes VB, Šerić V, Solter VV, Demarin V, Jančuljak D, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches - 2012 uptodate. *Acta Clin Croat*. 2012;51(3):323–78. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/clanak/157828>
 28. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. *Danish Headache Society*, 2nd Edition, 2012. *Journal of Headache and Pain*. 2012;13(SUPPL. 1). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10194-011-0402-9>
 29. Ames NJ, Powers JH, Ranucci A, Gartrell K, Yang L, VanRaden M, et al. A systematic approach for studying the signs and symptoms of fever in adult patients: The fever assessment tool (FAST). *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):1–11. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12955-017-0644-6>
 30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fever in under 5s: assessment and initial management (NICE Guideline No 143). 2019.
 31. Ishimine P. Avaliação da febre em crianças. *BMJ Best Practice*. 2019;71. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/692#:~:text=Febre%20geralmente%20C3%A9%20definida%20como,seus%20cuidadores%20procuram%20atendimento%20m%C3%A9dico>.
 32. Cuddy MLS. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Clin Issues*. 2004;15(2):238–53. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://aacnjournals.org/aacnacconline/article-abstract/15/2/238/14115/The-Effects-of-Drugs-on-Thermoregulation>
 33. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009 Oct;374(9698):1339–50. [acesso em 23 set 2023]. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(09\)61208-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(09)61208-3)
 34. Blank D. Febre e febrefobia: educação, abordagem e manejo. In: Ferreira JP, editor. *Pediatria Prática*. São Paulo: Editora dos Editores; 2020. p. 1–12.
 35. Meremikwu MM, Oyo-Ita A. Physical methods versus drug placebo or no treatment for managing fever in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(2). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cochrane.org>

- chranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004264/full
36. Peetoom KKB, Smits JJM, Ploum LJL, Verbakel JY, Dinant GJ, Cals JWL. Does well-child care education improve consultations and medication management for childhood fever and common infections? A systematic review. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):261–7. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/102/3/261.short>
 37. Anheyer D, Leach MJ, Klose P, Dobos G, Cramer H. Mindfulness-based stress reduction for treating chronic headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2019 Apr 4;39(4):544–55. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102418781795>
 38. Sharpe L, Dudeney J, Acdc W, Nicholas M, Mcphee I, Baillie A, et al. Psychological therapies for the prevention of migraine in adults. 2019 [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012295.pub2/full>
 39. Nielsen A. Acupuncture for the Prevention of Tension-Type Headache (2016). *Explore*. 2017;13(3):228–31. [acesso em 20 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550830717300551>
 40. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1318–25.
 41. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012;13 Suppl 2. [acesso em 17 set 2023]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
 42. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): On behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache and Pain*. 2019;20(1):1–52. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10194-018-0899-2>
 43. *Toward Optimized Practice. Primary care management of headache in adults: clinical practice guideline: 2nd edition. Toward Optimized Practice*. 2016;(September):1–76.
 44. Worthington I, Pringsheim T, Gawell MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, et al. Canadian Headache Society Guideline: Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Canadian J Neurol Sci*. 2013;40(Suppl. 3). [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/canadian-headache-society-guideline-acute-drug-therapy-for-migraine-headache/A3FDF4DB5C49E3A305C81F1DA1A17E30>
 45. Dynamed. Record No. T259237, Migraine - Treatment of Acute Attack in Adults. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 46. Dynamed. Record No. T114522, Tension-type Headache. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. 2018.
 47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010. Rename 2010. [acesso em 10 set 2023]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf
 48. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. T905351, Antipyretics for Fever in Children; 2018; Registration and login required.
 49. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):1–18. [acesso em 16 set 2023]. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122918>
 50. Oliveira EA de, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJD. Uso de medicamentos do nascimento aos dois anos: Coorte de Nascimentos de Pelotas, RS, 2004. *Rev Saúde Pública*. 2010 Aug;44(4):591–600. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rsp/v44n4/02.pdf>
 51. Pizzol T da SD, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Arrais PSD, Ramos LR, et al. Use of medicines and other products for therapeutic purposes among children in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2016;50.[acesso em 08 out

- 2023]. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v50s2/0034-8910-rsp-s-2-S01518-87872016050006115.pdf
52. Trippella G, Ciarcià M, de Martino M, Chiappini E. Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Jun 5;7. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00217/full>
53. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, Principi N, Longhi R, Tovo PA, et al. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for Management of Fever in Children. *J Pediatr*. 2016.
54. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(6):585–8. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090379813000652>
55. Henrich W, Agadoa L, Barrett B, et al. Analgesics and the kidney: Summary and Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:162–5. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638696900463>
56. McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):101–12. [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691812000091>
57. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, Netayzhenko VZ, Voelker M. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging st. *Clin Ther*. 2005;27(7):993–1003. [acesso em 20 ago 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291805000950>
58. Hersh E V, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: A critical assessment. *Clin Ther*. 2000;22(5):500–48. [acesso em 04 set 2023]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291800800430>
59. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/JGS.15767>
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3rd ed. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 250 p. [acesso em 14 out 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_adversos_pos_vacinacao.pdf
61. Centers of Disease Control and Prevention. Chikungunya: Clinical management in dengue-endemic areas. 2014 [acesso em 08 out 2023]. Disponível em: https://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/chikv_dengueendemic.pdf
62. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Fundação Nacional de Saúde. 2002;20.
63. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Paracetamol (Tylenol) Bula Profissional. 2022.
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dipirona (Novalgina) Bula Profissional. 2022.
65. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ibuprofeno (Advil) Bula Profissional. 2022.
66. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ácido Ácido Acetilsalicílico (Aspirina) Bula Profissional. 2022
67. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBS-CO Information Services. 1995 – Record No. T543857, Temperature Measurement in Infants and Children. 2018; Registration and login required. [acesso em 10 out 2023].



Indicadores para avaliação dos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária em Saúde: Uma revisão integrativa

Indicators for evaluating medication storage locations in Primary Health Care: An integrative review

Luciane Piva Klein¹ (Orcid: 0000-0001-5353-9446), Diogo Pilger¹ (Orcid: 0000-0002-8171-2688)

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente: Luciane Piva Klein. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Rua São Luis, nº 150, Anexo I, 3º andar, Porto Alegre, RS, Brasil.
E-mail: luciane_lpk@hotmail.com

Como citar este artigo:

Klein LP, Pilger D. Indicadores para avaliação dos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária em Saúde: Uma revisão integrativa. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.3.p.60-71

Recebido em 29/01/2024

Aceito para publicação em 05/03/2024

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa sobre estudos que identificaram indicadores de *estrutura*, *processo* e *resultados*, nos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária à Saúde no Brasil. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada a partir de pesquisa nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES e Google Acadêmico, de estudos nacionais e sem limitação temporal. **Resultado:** Foram incluídos 19 estudos sendo que em dezoito (95%) o indicador *estrutura* foi abordado, em quatorze (74%) o indicador *resultado* e em doze (63%) o indicador *processo*. Os indicadores de *estrutura* foram abordados em relação à adequação às boas práticas de armazenamento, aos recursos humanos e a presença de outros parâmetros estruturais. A abordagem dos estudos para os indicadores de *processo* foram relacionadas ao controle de estoque e ao procedimento de inspeção do medicamento no recebimento. Os indicadores de *resultados* abordaram a disponibilidade de medicamentos, presença de medicamentos vencidos e a documentação técnico-sanitária. Dois estudos (10%) abordaram exclusivamente a Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) e os demais foram conduzidos simultaneamente nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde. **Conclusão:** O trabalho descreve os critérios relacionados aos indicadores de *estrutura*, *processo* e *resultados* frequentemente utilizados para avaliar as CAFs e os locais de armazenamento de medicamentos, sendo mais recorrente os indicadores de *estrutura*. Os dados apresentados colaboram para criação de instrumentos de avaliação específicos para a CAF, visto a carência de informações sobre as condições de armazenamento nesses locais.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica; Armazenamento de Medicamentos; Inquéritos e Questionários; Atenção Primária em Saúde.

ABSTRACT

Objective: To carry out an integrative review of studies that identified indicators of *structure*, *process* and *results* in medication storage locations in Primary Health Care in Brazil. **Methods:** This is an integrative review carried out based on research in the MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Theses and Dissertations Catalog CAPES and Google Scholar databases, of national studies and without temporal limitations. **Results:** Nineteen studies were included, in eighteen (95%) the *structure* indicator was addressed, in fourteen (74%) the *results* indicator and in twelve (63%) the *process* indicator. *Structure* indicators were addressed in relation to adequacy to good storage practices, human resources and the presence of other structural parameters. The study approach to *process* indicators was related to stock control and the medication inspection procedure upon receipt. The *results* indicators addressed the availability of medicines, presence of expired medicines and technical-sanitary documentation. Two studies (10%) addressed exclusively the Pharmaceutical Supply Center (CAF) and the others were conducted simultaneously in pharmacies in Basic Health Units. **Conclusion:** The work describes the criteria related to *structure*, *process* and *results* indicators frequently used to evaluate CAFs and medication storage locations, with *structural* indicators being more recurrent. The data presented contribute to the creation of specific assessment instruments for CAF, given the lack of information on storage conditions in these locations.

Keywords: Pharmaceutical Services; Drug Storage; Surveys and Questionnaires; Primary Health Care

Introdução

O uso de indicadores em saúde tem como objetivo embasar a tomada de decisão, auxiliando em processos como avaliação, pesquisa, monitoramento, prestação de contas, mensuração de disparidades, gestão de sistemas e melhoria da qualidade assistencial.¹

Com o objetivo de verificar o cenário da Assistência Farmacêutica (AF) no Brasil o Ministério da Saúde e a Organização Pan-americana de Saúde, em 2005, desenvolveram um extenso trabalho utilizando como ferramenta um levantamento de indicadores em saúde que foram abordados a partir dos critérios de estrutura, processos e resultados, propostos por Donabedian.² Os indicadores de estrutura são as características fixas do sistema compreendendo a qualidade dos recursos materiais e recursos humanos.² Os indicadores de processo tratam da estrutura organizacional e avaliam o funcionamento desses sistemas por meio da acurácia da operação e sua adequação ao que foi estabelecido.³ Os indicadores de resultados demonstram os dados obtidos a partir da verificação da realização dos objetivos definidos para o critério estrutura e processo.⁴ Dessa forma, supõe-se que uma estrutura adequada de saúde aumenta a possibilidade de que os processos desenvolvidos estejam corretos e ambos aumentam a probabilidade de obter bons resultados em saúde.²

As ações realizadas pela AF estão fundamentadas no Ciclo da Assistência Farmacêutica que é um sistema constituído pelas etapas de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos. A etapa do armazenamento é crítica, uma vez que condições ou processos inadequados afetam diretamente a estabilidade e eficácia dos medicamentos, o que implica na qualidade do serviço prestado à população.⁵ No Brasil, o local destinado especificamente ao armazenamento de medicamentos é denominado Central de Abastecimento de Medicamento (CAF), sendo responsável pelo recebimento, armazenamento e distribuição de medicamentos às unidades de saúde dos municípios.⁶

Visando sintetizar o conhecimento científico sobre a etapa de armazenamento da AF, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre estudos que identificaram indicadores de estrutura, processos e resultados, nos locais de arma-

zenamento de medicamentos na Atenção Primária à Saúde no Brasil.

Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A elaboração desta revisão foi realizada em seis etapas^{7,8}: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca na literatura; 3) coleta de dados; 4) análise dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados e 6) apresentação dos resultados.

Para a construção da pergunta de pesquisa empregou-se a estratégia PICO, definindo-se (P) - Centrais de Abastecimento Farmacêutico; (I) - Características relacionadas ao armazenamento de medicamentos e (Co) - Atenção Primária à Saúde, e estabelecendo a seguinte pergunta norteadora: Quais as características de armazenamento dos medicamentos em termos estruturais, de processos e resultados nos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária em Saúde?

Como estratégia de busca a pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Além das bases de dados, explorou-se a literatura cinzenta, que evidencia a pesquisa realizada em dissertações e teses, com buscas realizadas no Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e na ferramenta de busca do Google Acadêmico. O Quadro 1 descreve a combinação de termos utilizada em cada base de dados.

Como critérios de inclusão, consideraram-se estudos realizados no Brasil, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem as características relacionadas ao armazenamento de medicamentos na Atenção Primária à Saúde. Não houve limitação temporal para a pesquisa.

Foram excluídas pesquisas com somente o resumo publicado, sem texto completo disponível, revisões de literatura, estudos de caso, cartas ao editor, artigos duplicados nos bancos de dados, estudos realizados em ambientes fora da Atenção Primária à Saúde.

Realizou-se a pré-seleção dos estudos através da leitura do título e resumo obedecendo os critérios de inclusão e exclusão. Nessa etapa utilizou-se o aplicativo Rayyan® para os resultados da busca nas bases MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e Google Acadêmico. No Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES a pré-seleção foi realizada manualmente. Para essa etapa dois revisores realizaram as avaliações dos estudos independentemente e as divergências foram resolvidas por consenso. Em uma segunda etapa realizou-se a leitura completa dos artigos pré-selecionados e os que estivessem de acordo com o tema da pesquisa foram incluídos na revisão. A etapa de seleção dos estudos para a revisão integrativa foi realizada até 30 de setembro de 2023. As referências dos estudos incluídos também foram avaliadas para identificar estudos não incluídos nas etapas anteriores.

Nas etapas de coleta e análise os estudos foram agrupados e categorizados conforme o indicador que abordavam⁸: estrutura, processo e resultado. Para a apresentação dos dados, foram utilizados números absolutos e percentuais.

Resultados

A busca nas bases de dados identificou 467 resultados. Após o processo de seleção (Figura 1), um total de 19 estudos, todos em língua portuguesa, foram selecionados (Quadro 2).

Observou-se que a dimensão temporal dos estudos variou de 2004 a 2023, sendo 58% (n=11) publicados nos últimos cinco anos.

A região brasileira com maior número de estudos foi a região Nordeste com sete estudos (35%). As regiões Sul (n=3) e Sudeste (n=3) representaram juntas 31% dos estudos. A região Norte representou 5% dos achados (n=1). Não foram encontrados estudos realizados na região Centro-Oeste com a temática. Os demais estudos foram coletados em mais de uma região.

Ao analisar o Quadro 2 observa-se que 52% (n=10) dos estudos são trabalhos acadêmicos, incluindo teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso que não foram identificados a partir de artigos científicos nas bases de estudos primários.

Em relação ao local de armazenamento de medicamentos, dois estudos (10%) foram realizados exclusivamente na Central de Abastecimento Farmacêutico. Os demais estudos foram conduzidos unicamente ou simultaneamente nas farmácias das Unidades Básicas de Saúde. Em todos os estudos foram utilizados questionários para a obtenção dos dados que foram aplicados aos responsáveis nos locais de armazenamento de medicamentos para a obtenção das respostas.

Os indicadores de *estrutura* foram abordados na maioria dos estudos (n=18; 95%), seguido dos indicadores de *resultados* (n=14; 74%) e dos indicadores de *processo* (n=12; 63%). Nove estudos (47%) abordaram os três indicadores *estrutura, processo e resultado* (15%), quatro estudos (21%) abordaram os indicadores de *estrutura e resultados*, dois estudos (10%) abordaram os indicadores *estrutura e processos* e um estudo (5%) abordou os indicadores de *processos e resultados*. Os demais estudos (n=3) abordaram somente os indicadores de *estrutura*.

Os indicadores de *estrutura* foram abordados em relação à adequação às boas práticas de armazenamento (Quadro 3A e Quadro 3B), aos recursos humanos (Quadro 4) e a outros parâmetros estruturais (Quadro 4).

A abordagem dos estudos para os indicadores de *processo*, apresentada no Quadro 5, trouxe as questões relacionadas ao controle de estoque e ao procedimento de inspeção do medicamento no recebimento.

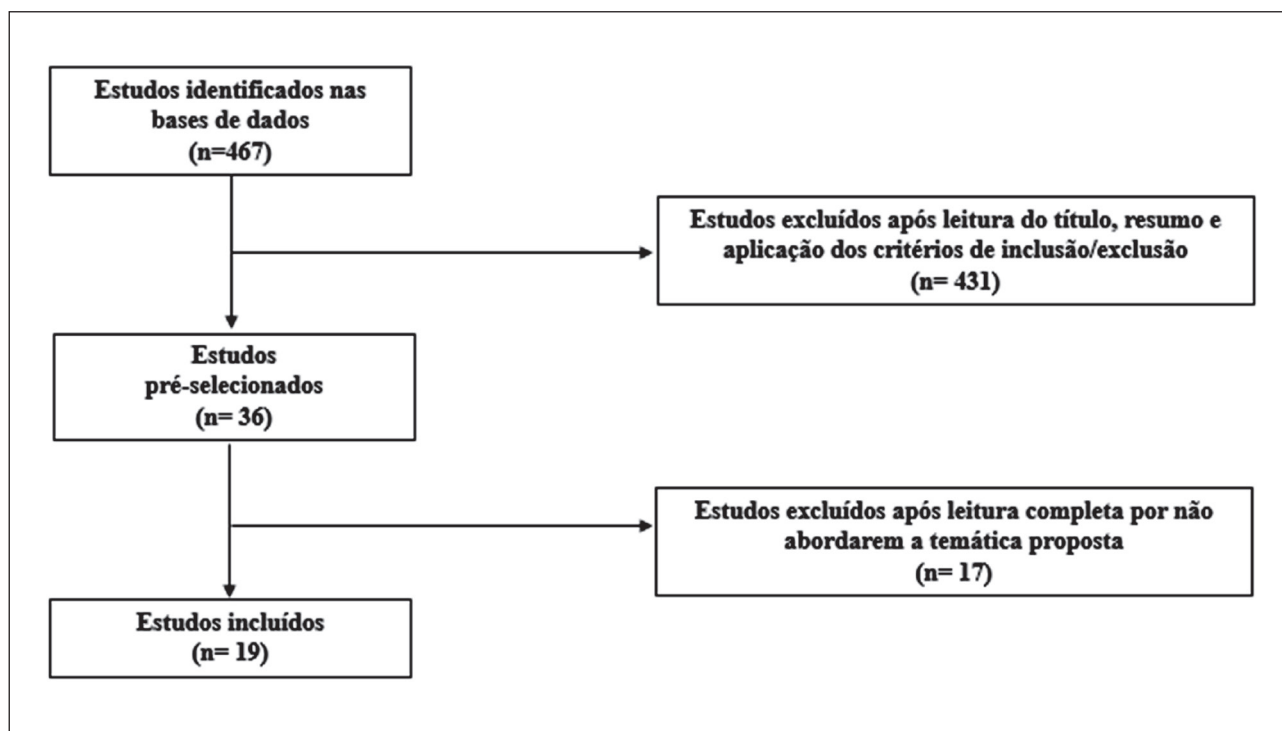
Os indicadores de *resultados* foram abordados pelos estudos em relação à disponibilidade de medicamentos, presença de medicamentos vencidos no local de armazenamento e em relação à presença da documentação técnico-sanitária, conforme o Quadro 6.

Para realizar essa classificação as diferentes variáveis das questões que abordavam o mesmo assunto foram agrupadas. Por exemplo, as perguntas “O local está limpo e livre de poeira e caixas vazias?” e “Os locais estão limpos, sem poeira ou sujeira aparente?” abordaram a mesma temática e, portanto, foram agrupadas no mesmo item denominado “Ambiente Limpo”.

Quadro 1. Descritores utilizados para pesquisa nas diferentes bases de dados

Base	Termos
MEDLINE/PubMed	(Drug Storage) AND (Primary Health Care)
LILACS	Armazenamento de Medicamentos AND Atenção Primária em Saúde
SciELO	Drug Storage AND Primary Health Care
Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES	Central de Abastecimento Farmacêutico
	Armazenamento de Medicamentos AND Atenção Primária em Saúde
	Central de Abastecimento Farmacêutico AND Atenção Primária em Saúde
Google Acadêmico	Armazenamento de Medicamentos AND Atenção Primária em Saúde”
	Central de Abastecimento Farmacêutico AND Atenção Primária em Saúde

Legenda: MEDLINE/PubMed - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; LILACS -Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO - Scientific Electronic Library Online; CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 1. Processo de seleção dos estudos

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Quadro 2. Estudos incluídos na Revisão Integrativa (n=19)

Autores	Local de armazenamento dos medicamentos	Tipo de Indicador abordado	Estado Federativo do local de estudo	Tipo de estudo
Pilger (2004) ⁹	UBS	Estrutura Processo	Multicêntrico	Dissertação
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰	UBS	Estrutura Processo Resultado	Bahia	Dissertação
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	UBS CAF	Estrutura Processo Resultado	Ceará	Artigo
Silva Junior <i>et al.</i> (2012) ¹²	UBS	Estrutura Processo	Pernambuco	Artigo
Conceição de Oliveira <i>et al.</i> (2014) ¹³	UBS	Estrutura	Minas Gerais	Artigo
Alves Costa <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	UBS	Estrutura Resultado	Multicêntrico	Artigo
Nascimento <i>et al.</i> (2017) ¹⁵	UBS	Estrutura Resultado	Multicêntrico	Artigo
Leite <i>et al.</i> (2017) ¹⁶	UBS	Estrutura	Multicêntrico	Artigo
Bernardino (2018) ¹⁷	UBS CAF	Estrutura Processo Resultado	Rio Grande do Norte	TCR
Maschietto (2018) ⁴	UBS CAF	Estrutura Processo Resultado	São Paulo	Dissertação
Nievola (2018) ¹⁸	UBS	Processo Resultado	Paraná	TCC Especialização <i>Lato sensu</i>
da Silva Costa <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	UBS	Estrutura Resultado	Pernambuco	Artigo
Guimarães (2020) ²⁰	UBS CAF	Estrutura Processo Resultado	Piauí	Tese
Santos (2021) ²¹	CAF	Estrutura Processo Resultado	Rio de Janeiro	Dissertação
Wessler (2022) ²²	UBS	Estrutura	Santa Catarina	Dissertação
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³	UBS	Estrutura Processo Resultado	Multicêntrico	Artigo
Sampaio Costa (2023) ²⁴	UBS	Estrutura Resultado	Ceará	Dissertação
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵	CAF	Estrutura Processo Resultado	Rio Grande do Sul	Artigo
Gomes (2023) ²⁶	UBS CAF	Estrutura Processo Resultado	Pará	Dissertação

Legenda: CAF - Central de Abastecimento Farmacêutico; TCC - Trabalho de Conclusão de Curso; TCR - Trabalho de Conclusão de Residência; UBS - Unidade Básica de Saúde; Multicêntrico - estudos que ocorrem de forma simultânea em diversos locais. Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Quadro 3A. Distribuição da temática abordada nos estudos em relação ao indicador *estrutura* (n=18)

AUTORES	ESTRUTURA				
	Boas práticas de Armazenamento				
	Monitoramento temperatura e umidade ambiente	Medicamentos armazenados afastados do chão/parede/teto	Medicamentos armazenados em pallets/estantes	Medicamentos protegido de luz solar direta	Monitoramento da temperatura refrigerador
Pilger (2004) ⁹	X	X	X	X	
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰	X	X	X	X	X
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	X		X		X
Silva Junior <i>et al.</i> (2012) ¹²	X		X	X	X
Conceição de Oliveira <i>et al.</i> (2014) ¹³					X
Alves Costa <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	X	X	X	X	X
Nascimento <i>et al.</i> (2017) ¹⁵					X
Leite <i>et al.</i> (2017) ¹⁶	X				X
Bernardino (2018) ¹⁷	X			X	X
Maschietto (2018) ⁴		X			X
da Silva Costa <i>et al.</i> (2020) ¹⁹					X
Guimarães (2020) ²⁰	X	X		X	X
Santos (2021) ²¹	X	X	X	X	X
Wessler (2022) ²²	X	X			X
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³	X	X	X	X	X
Sampaio Costa (2023) ²⁴	X				X
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵	X	X	X	X	X
Gomes (2023) ²⁶	X		X	X	X

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 3B. Distribuição da temática abordada nos estudos em relação ao indicador *estrutura* (n=18)

AUTORES	ESTRUTURA			
	Boas práticas de Armazenamento			
	Ausência de mofo/infiltração	Ambiente limpo	Medicamentos em armário com chave	Instalações lisas e sem rachadura
Pilger (2004) ⁹	X			
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰	X	X		X
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	X		X	
Silva Junior <i>et al.</i> (2012) ¹²	X	X		
Conceição de Oliveira <i>et al.</i> (2014) ¹³				
Alves Costa <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	X		X	
Nascimento <i>et al.</i> (2017) ¹⁵			X	
Leite <i>et al.</i> (2017) ¹⁶				
Bernardino (2018) ¹⁷		X		X
Maschietto (2018) ⁴			X	
da Silva Costa <i>et al.</i> (2020) ¹⁹				
Guimarães (2020) ²⁰	X	X		X
Santos (2021) ²¹	X	X	X	X
Wessler (2022) ²²	X	X	X	
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³	X		X	
Sampaio Costa (2023) ²⁴			X	
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵	X		X	
Gomes (2023) ²⁶			X	

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 4. Distribuição da temática abordada nos estudos em relação ao indicador estrutura (n=15).

AUTORES	ESTRUTURA					
	Recursos Humanos		Presença de outros parâmetros estruturais			
	Presença de profissional farmacêutico	Realização de capacitação/ educação continuada	Computador e/ ou acesso a internet	Extintor de incêndio	Janelas com tela de proteção	Fonte secundária de energia elétrica
Pilger (2004) ⁹					X	
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰				X		
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	X	X				
Alves Costa <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	X			X	X	X
Nascimento <i>et al.</i> (2017) ¹⁵	X					
Leite <i>et al.</i> (2017) ¹⁶						X
Bernardino (2018) ¹⁷	X	X	X	X	X	
Maschietto (2018) ⁴	X	X				
da Silva Costa <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	X	X				
Guimarães (2020) ²⁰	X				X	
Santos (2021) ²¹			X	X	X	X
Wessler (2022) ²²	X	X	X			
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³	X			X	X	X
Sampaio Costa (2023) ²⁴	X	X				
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵						X

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 5. Distribuição da temática abordada nos estudos em relação ao indicador processo (n=12).

AUTORES	PROCESSO					
	Controle de estoque					Inspeção do medicamento no recebimento
	Acompanhamento do estoque	Programação de compras	Controle de validade dos medicamentos	Organização sistemática dos medicamentos	Contagem dos medicamentos	
Pilger (2004) ⁹	X		X	X	X	
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰	X		X	X		X
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	X	X	X	X		
Silva Júnior (2012) ¹²	X	X	X	X		
Bernardino (2018) ¹⁷	X	X	X	X		X
Maschietto (2018) ⁴	X			X		
Nievola (2018) ¹⁸	X	X			X	X
Guimarães (2020) ²⁰	X		X	X		
Santos (2021) ²¹	X	X	X	X	X	X
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³	X					
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵	X		X	X	X	X
Gomes (2023) ²⁶	X	X	X			

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 6. Distribuição da temática abordada nos estudos em relação ao indicador *resultado* (n=14).

AUTORES	RESULTADO		
	Desabastecimento de medicamentos	Medicamentos vencidos no local de armazenamento	Documentação técnico-sanitária
Feltrin de Oliveira (2007) ¹⁰	X	X	
Freitas <i>et al.</i> (2011) ¹¹	X	X	
Alves Costa <i>et al.</i> (2017) ¹⁴			X
Nascimento <i>et al.</i> (2017) ¹⁵	X		
Bernardino (2018) ¹⁷		X	X
Maschietto (2018) ⁴	X	X	
Nievola (2018) ¹⁸	X	X	
da Silva Costa <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	X		
Guimarães (2020) ²⁰	X	X	X
Santos (2021) ²¹	X	X	X
Pereira <i>et al.</i> (2022) ²³		X	X
Sampaio Costa (2023) ²⁴	X	X	X
Rossoni <i>et al.</i> (2023) ²⁵	X	X	X
Gomes (2023) ²⁶	X	X	X

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Discussão

Os dados apresentados demonstraram que a utilização dos indicadores de *estrutura, processo e resultados* mantiveram-se atuais na avaliação dos serviços de saúde. Esse dado sinaliza a aplicabilidade atemporal dessa abordagem.

Os dados obtidos evidenciaram com mais frequência a abordagem dos indicadores de *estrutura* nos locais de armazenamento de medicamentos. Esses achados demonstraram que os indicadores de *estrutura* foram abordados, individualmente ou em conjunto, em 95% dos estudos. Sabe-se que garantir condições adequadas de armazenamento são fundamentais para a manutenção da estabilidade dos medicamentos.⁵ Dessa forma, admite-se que a possibilidade de desconformidades na *estrutura* implicará diretamente na efetividade dos medicamentos, o que afetará a qualidade do serviço prestado à população.²⁷

Nota-se que a temática mais abordada pelos estudos se relacionou às boas práticas de armazenagem. Dentre os itens apresentados, todos os estudos abordaram a necessidade de realizar o monitoramento da temperatura/umidade do ambiente e/ou da temperatura do refrigerador. Esse dado reafirma a importância dessa ação para a garantia da estabilidade e consequente efetividade do medicamento.

Um ambiente limpo, sem a presença de mofo e/ou infiltração, que realize o monitoramento da temperatura/umidade do ambiente e da temperatura do refrigerador; que armazene os medicamentos sobre pallets, afastados do chão/parede/teto e protegido de luz solar direta e que apresente uma instalação com superfície lisa e sem rachaduras foram os itens mais frequentes nos estudos para que o local de armazenamento dos medicamentos seja considerado adequado.

Essas recomendações estão em conformidade com o disposto na RDC 430/2020 da ANVISA²⁸ a qual estabelece as regras que devem ser cumpridas quanto às boas práticas de distribuição, armazenagem e transporte de medicamentos. Essa resolução revogou a Portaria nº 802/1998 do Ministério da Saúde²⁹ e a RDC 304/2019 da ANVISA³⁰ sendo a referência mais atual e vigente para os locais de armazenamento de medicamentos. Cabe destacar que durante essa transição da legislação, esses indicadores mantiveram-se presentes, apresentando pouca variação durante os anos, o que também foi observado nos estudos.

Outro tema abordado pelos estudos abrange o armazenamento de medicamentos sujeitos a controle especial, destacando que devem estar armazenados em local exclusivo e com chave. Essa recomendação reafirma a obrigatoriedade do cumprimento da Por-

taria 344/1998 da ANVISA³¹ que dispõe sobre o Regulamento Técnico para esses medicamentos.

O controle de estoque é citado por todos os estudos que abordaram os indicadores de *processo*. Sabe-se que o controle de estoque auxilia nas etapas de programação e aquisição de medicamentos, por meio da manutenção de níveis suficientes de itens para determinada demanda.²⁷ Essa atividade técnico-administrativa, tem como objetivo impedir o desabastecimento e evitar o acúmulo desnecessário de medicamentos. Tal controle pode ser realizado por meio de sistema manual, através das fichas de prateleira, ou através de sistema informatizado, como o Hórus, que é um *software* gratuito desenvolvido pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – DAF/MS.⁵

Para garantir um controle de estoque eficiente, os estudos identificaram algumas estratégias dos locais de armazenamento como: realização de controle de validade dos medicamentos, organização sistemática dos medicamentos e contagem regular dos medicamentos em estoque.

Em relação aos indicadores de *resultado* os estudos abordaram: desabastecimento de medicamentos, presença de medicamentos fora do prazo de validade e presença da documentação técnico-sanitária. A mensuração da disponibilidade de medicamentos é importante para verificar a qualidade da etapa de programação e aquisição do ciclo da Assistência Farmacêutica, assim como para detectar a ocorrência de falta dos medicamentos, fato que compromete diretamente a assistência prestada à população. Segundo Feltrin de Oliveira (2007)¹⁰ o desabastecimento de medicamentos na atenção primária em saúde é ocasionado por problemas de financiamento, escassez de recursos humanos e deficiências na estrutura física.

A presença de medicamentos vencidos pode sinalizar falhas no controle de estoque, uma vez que o rastreamento desses itens não foi realizado. Recomenda-se que os medicamentos vencidos ou prestes a vencer sejam retirados do estoque ou armazenados em lugar identificado e separados dos demais medicamentos.²⁷ A existência de medicamentos vencidos pode ocasionar risco para a população, uma vez que esses medicamentos podem vir a ser dispensados e administrados.

Ainda em relação aos indicadores de *resultados*, as documentações técnico-sanitárias citadas pelos estudos foram: alvará de localização, alvará sanitário, alvará de proteção contra incêndio e certificado de regularidade técnica. Para a Central de Abastecimento Farmacêutico é obrigatório ter minimamente certidão de regularidade técnica junto ao Conselho Regional de Farmácia e o alvará sanitário junto à Vigilância Sanitária.

Cabe destacar que apesar do crescente interesse relacionado ao armazenamento dos medicamentos demonstrado pelo aumento dos estudos nos últimos anos, esse tema é pouco explorado nas CAF. A maioria das pesquisas desenvolvidas não abordam especificamente a CAF, mas sim os locais de armazenamento de medicamentos dentro das farmácias nas Unidades Básicas de Saúde. Sabe-se que pela estrutura e organização necessárias, poucos municípios possuem CAF, o que pode justificar esse achado. Contudo, esse dado expõe a existência de uma lacuna em relação ao conhecimento sobre as condições de armazenamento de medicamentos nesses locais, evidenciando a necessidade do desenvolvimento de estudos específicos nas CAF.

Entre as limitações desta pesquisa, inclui-se a possibilidade de estudos relevantes não serem incluídos, caso a publicação tenha ocorrido em bases de dados diferentes das utilizadas pela pesquisa ou pela utilização de outras combinações de descritores nas bases de dados.

Conclusão

Esse trabalho descreve as características mais frequentemente avaliadas com relação aos indicadores de *estrutura*, de *processo* e de *resultados* das CAFs e dos locais de armazenamento de medicamentos na Atenção Primária e Saúde. Os resultados apresentados demonstraram que a utilização desses indicadores é aplicável para a avaliação desses locais, sendo mais recorrente os indicadores de *estrutura*.

Por fim, os dados obtidos nessa revisão integrativa mostram-se relevantes para a criação de instrumentos de avaliação específicos para a Central de Abastecimento Farmacêutico, visto a necessidade de conhecimento sobre as condições de armazenamento dos medicamentos nesses locais e a relevância desse serviço.

Contribuições dos autores

LPK foi responsável pela concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados, redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e responsabilidade por todos os aspectos do texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra; DP foi responsável pela revisão do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação a este artigo.

Revisores responsáveis

Selma Rodrigues de Castilho, Leonardo Kister e Ana Rafaela Pires Lira.

Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores de saúde. Elementos conceituais e práticos. Washington, D.C.: OPAS; 2018. [acesso em 14 set 2023]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49057>.
2. Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde, Ministério da Saúde. Avaliação da Assistência Farmacêutica no Brasil: Estrutura, processo e resultados. 2005. [acesso em 14 set 2023]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_assistencia_farmaceutica_estrutura_resultados.pdf.
3. Bernardi, CLB, Bieberbach, EW, Thomé, HI. Avaliação da Assistência Farmacêutica Básica nos Municípios de Abrangência da 17ª Coordenadoria Regional de Saúde do Rio Grande do Sul. Saúde e Sociedade, São Paulo, 15: 73-83, 2006. [acesso em 14 set 2023]. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902006000100008>.
4. Maschietto F. Avaliação dos indicadores de estrutura, processo e resultado da assistência farmacêutica básica na região metropolitana de Campinas. 2018. Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, 2018. [acesso em 14 set 2023]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/296893447.pdf>
5. Logística de medicamentos/organização de Eliana Elisabeth Diehl, Rosana Isabel dos Santos, Simone da Cruz Schaefer. – Florianópolis: Ed. Da UFSC, 2016. 152 p.:il., graf., tabs. – (Assistência Farmacêutica no Brasil: Política, Gestão e Clínica ; v. 4). [acesso em 14 set 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/187552/4%20-%20Log%C3%ADstica%20de%20medicamentos%20e-book.pdf?sequence=1>
6. Santos MBP, de Castilho SR, Pontes AT. Requisitos e Indicadores de Avaliação para Centrais de Abastecimento Farmacêutico: Uma Revisão de Escopo. Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde Vol. 18, n.5. Belo Horizonte, MG. OUT/DEZ 2021. [acesso em 14 set 2023]. DOI: <https://doi.org/10.21450/rahis.v18i5.7015>
7. Ercole FF, de Melo LS, Alcoforado CLGC. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática [editorial]. Rev Min Enferm. 2014;18(1):9-11. [acesso em 18 set 2023]. Disponível em: <http://www.revenf.bvs.br/pdf/reme/v18n1/v18n1a01.pdf>
8. de Souza MT, da Silva MD, de Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein 2010;8(1 Pt 1):102-6. [acesso em 18 set 2023]. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
9. Pilger D. Assistência Farmacêutica para pacientes com hipertensão arterial e diabetes mellitus no serviço público brasileiro. 2004. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, 2004. [acesso em 30 set 2023]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/5818>
10. Feltrin de Oliveira LC. Avaliação da Assistência Farmacêutica Básica no SUS municipal. 2007. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2007. [acesso em 30 set 2023]. Disponível em: http://tede2.uefs.br:8080/bitstream/tede/41/1/Luciane%20Cristina%20Feltrin%20de%20Oliveira_Dissertacao_Final.pdf
11. Freitas JMSM & Nobre ACL. Avaliação da assistência farmacêutica do município de Mombaça-CE. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.2 n.1 15-20 jan./

- abr. 2011. [acesso em 30 set 2023]. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Avalia%C3%A7%C3%A3o-da-assist%C3%Aancia-farmac%C3%Aautica-do-munic%C3%ADpio-Freitas-Nobre/5df4b38d910ed2e922a63baec572e9e1f4600725>
12. Silva Júnior EB, Nunes LMN. Avaliação da Assistência Farmacêutica em Petrolina. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, v.37, n. 2, p. 65-69, Maio/Ago 2012. [acesso em 30 set 2023]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblio-ref/2022/01/76627/a3052.pdf>
 13. Conceição de Oliveira V, Gallardo MDPS, Arcêncio RA, Gontijo T L, Pinto I C. Avaliação da qualidade de conservação de vacinas na Atenção Primária à Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19(9):3889-3898, 2014. [acesso em 02 out 2023]. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2014.v19n9/3889-3898/pt/doi10.1590/1413-81232014199.12252013>
 14. Alves Costa E, Araújo PS, Pereira MT, Souto AC, Souza GS, Guerra Junior AA, et al. Situação sanitária dos medicamentos na atenção básica no Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica*. 2017;51 Supl 2:12s. [acesso em 02 out 2023]. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rsp/v51s2/0034-8910-rsp-S1518-51-s2-87872017051007106.pdf doi 10.11606/S1518-8787.2017051007106
 15. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Costa EA, Leite SN, et al. Disponibilidade de medicamentos essenciais na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica*. 2017;51 Supl 2:10s. [acesso em 02 out 2023]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rsp/a/5bDGrkW779cCJ35Hdp8L-TjK/?lang=pt&format=html> doi 10.11606/S1518-8787.2017051007062
 16. Leite SN, Manzini F, Álvares J, Guerra Junior AA, Costa EA, Acurcio FA, et al. Infraestrutura das farmácias da atenção básica no Sistema Único de Saúde: Análise dos dados da PNAUM-Serviços. *Rev Saude Publica*. 2017;51 Supl 2:13s. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007120> doi 10.11606/S1518-8787.2017051007120
 17. Bernardino CN. Avaliação da assistência farmacêutica na atenção primária à saúde de um município potiguar. 2018. Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Básica, Caicó, 2018. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/46711/1/Avalia%C3%A7%C3%A3oAssistenciaFarmaceutica_Bernardino_2018.pdf
 18. Nievola MTS. Gerenciamento de medicamentos e materiais em unidades de atenção primária em saúde em um município paranaense. 2018. Trabalho de Conclusão (Especialização) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Departamento Acadêmico de Gestão e Economia, Curitiba, 2018. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/21221>
 19. Costa JMBS, Barreto MNSC, Gomes MF, Fontbonne A, Cesse EÂP. Avaliação da estrutura das farmácias das Unidades de Saúde da Família para o atendimento aos portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus em Pernambuco. *Cad Saude Colet*, 2020;28(4):609-618. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X20202804024> doi 10.1590/1414-462X20202804024
 20. Guimarães SS. Assistência farmacêutica no contexto da atenção primária à saúde de um município brasileiro. 2020. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2020. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/57366>
 21. Santos MBP. Desenvolvimento de instrumentos de avaliação para Centrais de Abastecimento Farmacêutico com gestão municipal no estado do Rio de Janeiro. 2021. Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2021. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/27216>
 22. Wessler BG. Armazenamento e dispensação de medicamentos na Atenção Primária à Saúde do

- município de Criciúma – SC. 2022. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2022. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/10158/1/Bruna%20Giassi%20Wessler.pdf>
23. Pereira MT & Costa EA. Situação sanitária dos medicamentos na atenção primária no SUS. *Vigil. sanit. debate* 2022;10(2):2-12. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01992>
 24. Costa DLS. Avaliação da capacidade de gestão da assistência farmacêutica na atenção primária do município de Sobral: aplicação de um protocolo de indicadores. 2023. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Mestrado em Saúde da Família, Sobral, 2023. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/73775>
 25. Rossoni EA, Amador TA, Bittencourt RA, Gallina SM, Vieira JW, Pilger D, et al. Pharmaceutical supply centers of Rio Grande do Sul. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2022;14(1):0850. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: [10.30968/rbfhss.2023.141.0850](https://doi.org/10.30968/rbfhss.2023.141.0850)
 26. Gomes IS. Avaliação da Gestão da Assistência Farmacêutica na Atenção Primária à Saúde em Municípios do Estado do Pará. 2023. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Florianópolis, 2023. [acesso em 04 out 2023]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/247703>
 27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência farmacêutica na atenção básica: instruções técnicas para sua organização. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. [acesso em 10 set 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_atencao_basica_instrucoes_tecnicas.pdf.
 28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução n.º. 430, de 08 de outubro de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de Distribuição, Armazenagem e de transporte de Medicamentos. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2019. [acesso em 10 set 2023]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-430-de-8-de-outubro-de-2020-282070593>.
 29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria n.º. 802, de 08 de outubro de 1998. [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1998/prt0802_08_10_1998.html
 30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução n.º. 304, de 17 de setembro de 2019. [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0304_17_09_2019.pdf
 31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. [acesso em 10 out 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html



Impacto Orçamentário dos Produtos de Terapias Avançadas no Sistema Único de Saúde

Budgetary Impact of Advanced Therapy Products in the Unified Health System

Denizar Vianna Araujo¹ (ORCID: 0000-0003-3281-671X), Camile Giaretta Sachetti² (Orcid: 0000-0003-1556-8339), Antonio Carlos Campos de Carvalho³ (Orcid:0000-0002-0062-3043), Gesner Oliveira⁴ (ORCID: 0000-0002-4628-433), Luccas Saqueto⁴ Orcid: 0009-0006-7696-8108, André Pellizzaro⁵ (Orcid: 0009-0000-0114-1364), Antonio Macedo⁶ (Orcid: 0000-0002-0193-1398), João Pedro Mussi⁷ (Orcid: 0009-0005-5018-309X), Maria Paula Heck⁸ (Orcid: 0000-0003-1245-5566), Jéssica Portal Maia⁹ (Orcid: 0000-0001-6573-3270)

¹Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

²Fundação Oswaldo Cruz, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴Fundação Getúlio Vargas, São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵Faculdade de Economia, Administração, Contabilidade e Atuária, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁶Faculdade de Economia, Administração, Contabilidade, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

⁷Faculdade de Administração, Economia e Contabilidade da Universidade de Brasília (FACE/UnB), Brasília, Distrito Federal, Brasil.

⁸Centro Universitário do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

⁹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro Biomédico, Clínica Médica. Boulevard 28 de setembro nº 77 - 3º andar - sala 329, Vila Isabel, 20551030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: denizar@uerj.br

Como citar este artigo:
Araujo DV, Sachetti CG, Carvalho ACC, Oliveira G, Saqueto L, Pelizzaro A, Macedo A, Mussi JP, Heck MP, Maia JP. Impacto Orçamentário dos Produtos de Terapias Avançadas no Sistema Único de Saúde. JAFF [Internet]; 2024; 9(3): doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9. n.3. p.72-84

Recebido em 18/03/2024

Aceito para publicação em 11/05/2024

RESUMO

Buscou-se mapear os principais produtos de terapia avançada aprovados por agências sanitárias de referência para avaliar o potencial impacto da incorporação no Sistema Único de Saúde. Para isso, definiu-se o preço a partir da metodologia de precificação aplicada pela CMED para produtos com moléculas novas e ganho terapêutico e a demanda a partir da incidência das doenças, seguindo o crescimento populacional. Como resultado, estimou-se, para os cinco anos após cenários de incorporação, impactos entre R\$ 16,6 e R\$ 53,0 bilhões, proporcionando subsídios relevantes para os agentes tomadores de decisão.

Palavras-chave: Farmacoeconomia. Análise de Impacto Orçamentário. Produto de Terapias avançadas. Análise de Incorporação de Medicamentos.

ABSTRACT

We sought to map the main advanced therapy products approved by reference health agencies to assess the potential impact of incorporation into the Unified Health System. To this end, we defined the price by the methodology applied by CMED for products with molecules new and therapeutic gains and the demand was based on the incidence of diseases, following population growth. The impact estimations resulted between R\$16.6 and R\$53.0 billion for the five years after incorporation scenarios, providing relevant subsidies for decision-making agents.

Key words: Advanced therapies, budget impact, CMED, SUS

JEL Classification:

H51, I18

Introdução

O objetivo deste artigo é estimar o impacto orçamentário da incorporação dos Produtos de Terapias Avançadas (PTAs) no SUS em um intervalo de 5 anos. Para isso, foram considerados diferentes cenários de incidência das doenças e do grau de inserção dessas terapias após sua incorporação.

Os Produtos de Terapias Avançadas (PTAs) constituem produtos farmacêuticos de categoria especial de medicamentos ou produtos biológicos novos que inclui o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica com objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar, deletar ou editar uma sequência genética ou modificar a expressão de um gene, conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2021).^{1,a} Atualmente, os PTAs representam uma das áreas de maior crescimento, oferecendo alternativas para doenças que carecem de tratamento ou de opções terapêuticas eficazes.² Apesar do grande avanço no conhecimento científico com repercussão positiva nos desfechos de morbi-mortalidade, são produtos de manufatura complexa, que exigem equipamentos, processos e habilidades de fabricação altamente especializados, disponibilidade limitada de dados clínicos de eficácia e segurança, logística e necessidade de organização da infraestrutura de atenção à saúde.^{3,4}

As terapias celulares e gênicas baseadas em vetores virais alcançaram resultados clínicos promissores para o tratamento de uma variedade de doenças. As terapias de células T, expressando o receptor de antígeno quimérico (*CAR*, do inglês *chimeric antigen receptor*), produziram resultados relevantes no tratamento de neoplasias hematológicas, como linfomas, leucemias e mielomas, alcançando excelentes taxas de resposta e sobrevida livre de progressão de doença quando comparadas à quimioterapia tradicional.^{5,6,7,8} Adicionalmente, outras terapias gênicas demonstraram eficácia no tratamento de doenças genéticas raras, oferecendo perspectiva de cura para condições graves.

Contudo, o maior desafio a ser superado para o acesso a essas terapias está relacionado aos altos custos de tratamento.^{9,10} Por um lado, a indústria justifica tal patamar de preços sob a promessa de entrega de valor em saúde¹¹, aliada aos elevados custos de desen-

volvimento, de fabricação e de controle de qualidade. Por outro, há preocupação global do impacto dos PTAs sobre a sustentabilidade dos sistemas de saúde, mormente para aqueles de acesso universal como o Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, os governos enfrentam o desafio de equilibrar a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde e o fomento da inovação e do desenvolvimento de novas terapias.¹²

A pressão pelo acesso aos PTAs, seja pela via da incorporação ou pela judicialização, é crescente no Brasil. Considerando o potencial aumento de registros dos PTAs pela Anvisa nos próximos anos, é necessário estimar o impacto desses produtos para o planejamento de políticas públicas específicas. O processo de entrada tem prazo de até 905 dias (aproximadamente 2,4 anos) para aprovação do registro pela Anvisa, precificação pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).^a

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos.^{13,14} Tal análise é recorrentemente exigida pelos agentes públicos para análises de reembolso.¹⁵ Neste caso, estão compreendidos os custos da nova intervenção em si, custos de cointervenções, movimento de recursos associados às opções terapêuticas em uso e possíveis realocações de recursos para os casos em que a inclusão de uma nova tecnologia possa resultar em economias ao sistema de saúde.

No entanto, devido à complexidade de se aplicar tal método à variedade de tecnologias incluídas, este estudo limitou-se a estimar o impacto orçamentário a partir da previsão dos preços e da demanda potencial em cinco anos após a entrada no rol do SUS. A precificação seguiu a metodologia estabelecida pelo artigo 5º da RDC CMED nº 2/2004, pressupondo-se enquadramento dos PTAs como novas moléculas com ganho terapêutico (Categoria 1), que prevê que “para os produtos novos classificados na Categoria I, o Preço Fábrica – PF proposto pela empresa não poderá ser superior ao menor PF praticado para o mesmo produto nos países relacionados no inciso VII do

^a RDC Anvisa nº 505/2021, RDC CMED nº 61/2014 e Lei nº 12.401/2011.

§2º do art. 4º, agregando-se os impostos incidentes, conforme o caso”.

A cesta de países indicada no inciso VII, §2º, art. 4º inclui Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e o país de origem do produto. Portanto, buscou-se mapear os produtos registrados nas respectivas agências sanitárias.

A estimativa da demanda, por sua vez, foi realizada a partir do levantamento da indicação terapêutica de cada produto e da respectiva incidência, com crescimento seguindo a expectativa de variação populacional do IBGE. Para mensurar o impacto, foram considerados diferentes cenários de incidência das doenças e de velocidade de incorporação dessas terapias no SUS, com potenciais custos trazidos a valor presente.

Fonte de dados e premissas

A estratégia de mapeamento dos dados teve como objetivo responder quais são os PTAs passíveis de entrada no Brasil nos próximos 5 anos. Para isso, partiu-se do pressuposto de que os produtos já regis-

trados em outras autoridades sanitárias têm maior potencial de entrada no território nacional. Assim, para viabilizar a replicação da metodologia de precificação definida pela CMED (2004), levantou-se os produtos registrados na *European Medicine Agency* (EMA) da União Europeia, no *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, na Anvisa, do Brasil, Austrália, Nova Zelândia e Canadá (sem registros). Ainda que não esteja explicitamente previsto, incluiu-se também o *Pharmaceuticals and Medical Devices* (PMDA), do Japão, devido à relevância do país no desenvolvimento de novas PTAs. Como resultado, o mapeamento realizado em agosto de 2023 totalizou 90 PTAs aprovadas.

Devido à limitação de recursos para se analisar todos os produtos identificados, adotou-se critério de priorização a partir da relevância das novas tecnologias para tratamentos onco-hematológicos e de doenças raras, conforme indicação dos especialistas consultados. O processo resultou na filtragem dos produtos enquadráveis de acordo com sua finalidade, totalizando 15 PTAs destinados a doenças raras e doenças onco-hematológicas (Tabela 1).

Tabela 1. PTAs com registros ativos por jurisdição*

ID	PTA	Classe	Sub-Classe	FDA ^b	EMA ^c	Anvisa ^d	PDMA ^e	Australia ^f	Nova Zelândia ^g
1	Elevidys	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	0	0	0	0	0
2	Libmeldy	Terapia Avançada	Doenças Raras	0	1	0	0	0	0
3	Luxturna	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	1	1	0	1	1
4	Rethymic	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	0	0	0	0	0
5	Strimvelis	Terapia Avançada	Doenças Raras	0	1	0	0	0	0
6	Upstaza	Terapia Avançada	Doenças Raras	0	1	0	0	0	0
7	Vyjuvek	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	0	0	0	0	0
8	Zolgensma	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	1	1	1	1	1
9	Zynteglo	Terapia Avançada	Doenças Raras	1	1	0	0	0	0
10	Abecma	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	0	1	0	0
11	Breyanzi	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	0	1	0	0
12	Carvykti	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	1	1	1	0
13	Kymriah	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	1	1	1	0
14	Tecartus	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	0	0	1	0
15	Yescarta	Terapia Avançada	Hematologia	1	1	1	1	1	0
Total de registros aprovados				12	12	5	6	6	2

Elaboração própria.

*Os casos com registro ativo foram marcados com (1) e aqueles sem registro, com (0).

^b Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products> – Acesso em: 15/08/2023.

^c Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cat-quarterly-highlights-approved-atmps-may-2023_en.pdf – Acesso em: 15/08/2023.

^d Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados> – Acesso em: 15/08/2023.

^e Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html> – Acesso em: 15/08/2023.

^f Disponível em: <https://pharmac.govt.nz/pharmaceutical-schedule/about-the-schedule/schedule-undergoing-maintenance> – Acesso em: 15/08/2023.

^g Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/pricing/ex-manufacturer-price> – Acesso em: 15/08/2023.

Para o mapeamento de preços internacionais dos PTAs selecionados, foram utilizadas as fontes indicadas pelo Comunicado CMED nº 09/2014 para EUA, Espanha, França, Itália, Grécia, Austrália e Nova Zelândia. Em adição, foram utilizadas alternativas não oficiais de caráter complementar para os casos em que não foram identificadas informações nas listas originais. Entretanto, nos casos do Canadá e da Nova Zelândia, não se localizou informação de preços, assim, não foram incluídos na base. Adicionou-se ainda o mapeamento dos preços praticados no Japão, devido à sua relevância no cenário de desenvolvimento dos PTAs (Tabela 2).

A definição de menor preço internacional foi aplicada apenas aos casos que não possuem registro e preço definido no Brasil. A conversão monetária do preço utilizou a média dos câmbios de 60 dias, entre os dias 14/08/2023 e 09/11/2023, relativos às moedas

USD, CAD, EUR, AUD, NZD, JPY, disponíveis para todas as moedas a preços de venda em Cotações e Boletins do Banco Central do Brasil.^p

Em seguida, a partir do conjunto de PTAs selecionados, buscou-se a respectiva indicação terapêutica a fim de identificar quais as doenças ou condições indicativas desses produtos, definindo-se assim a população elegível como indicativo da demanda potencial. O Quadro 1 sumariza os resultados de indicação terapêutica.

Não foi possível acessar uma série histórica do total de indivíduos diagnosticados com as condições acima. Há ainda limitação de informações sobre o total de casos para as doenças listadas no Brasil. Assim, optou-se por estimar a população elegível aplicando-se a incidência constante e variação da demanda proporcional à projeção de crescimento populacional brasileira.

Tabela 2. Preços internacionais dos PTAs analisados (convertidos para moeda local – em reais)

PTA	Brasil ^a	EUA ^a	Espanha ^a	França ^a	Grécia ^a	Itália ^a	Austrália ^a	Japão ^b	País	Valor
Elevidys		15.682.021,33							EUA	15.682.021,33
Libmeldy						15.285.387,92			Itália	15.285.387,92
Luxturna	2.155.753,34	1.554.652,62	1.834.246,55	1.541.830,43	1.834.246,55	1.913.996,40	3.832.546,00		Brasil	2.155.753,34
Rethymic		13.309.056,68							EUA	13.309.056,68
Strimvelis			1.887.413,12			3.158.094,06			Espanha	1.887.413,12
Upstaza				15.949.970,00	15.949.970,00	15.949.970,00			França	15.949.970,00
Vyjuvek		90.772,49							EUA	90.772,49
Zolgensma	7.600.207,96	10.564.555,19	10.340.897,22		10.340.897,22	11.458.057,84	8.073.174,70		Brasil	7.600.207,96
Zynteglo					8.373.734,25				Grécia	8.373.734,25
Abecma		2.066.145,71						1.102.998,63	Japão	1.102.998,63
Breyanzi		2.020.833,34							EUA	2.020.833,34
Carvykti	2.539.036,07	2.290.244,93							Brasil	2.539.036,07
Kymriah	1.568.166,09	1.951.566,54	1.701.330,13		1.547.234,92	1.701.330,13	1.909.885,42		Brasil	1.568.166,09
Tecartus		2.047.166,99			1.780.016,65	1.913.996,40	1.660.769,93		Austrália	1.660.769,93
Yescarta	1.762.452,86		1.738.546,73		1.559.109,57	1.738.546,73	1.596.894,17		Brasil	1.762.452,86

^h Disponível em: <https://pj.jiho.jp/article/246515#:~:text=Bristol%20Myers%20Squibb's%20CAR%2DT,tag%20of%2032.65%20million%20yen-> Acesso em: 05/10/2023.

ⁱ Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imj.15880https://www.carinabiotech.com/announcement-of-a-australias-first-car-t-cell-therapy-treatment-centre/> Acesso em: 05/10/2023.

^j Disponível em: <https://www.gazzettaufficiale.it/> Acesso em: 04/10/2023.

^k Disponível em: http://www.virtualpharmacy.gr/E_nest.htm Acesso em: 04/10/2023.

^l Disponível em: http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI Acesso em: 06/10/2023.

^m Disponível em: <https://www.sanidad.gob.es/> Acesso em: 03/10/2023.

ⁿ Disponível em: <https://www.vendorportal.ecms.va.gov/NAC/Pharma/List> Acesso em: 02/10/2023.

^o Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/6117json-file-1> Acesso em: 25/09/2023.

^p Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes> Acesso em 10/11/2023.

Quadro 1. Mapeamento da indicação farmacêutica de cada PTA

ID	PTA	Indicação Terapêutica
1	Elevidys	Distrofia muscular de Duchenne.
2	Libmeldy	Crianças com leucodistrofia metacromática (MLD).
3	Luxturna	Distrofia retiniana hereditária associada a mutações bialélicas no gene RPE-65.
4	Rethymic	Reconstituição imunológica em pacientes pediátricos com atimia congênita.
5	Strimvelis	Imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina deaminase (ADA-SCI D).
6	Upstaza	Deficiência de L- aminoácidos aromáticos humanos descarboxilases (AADC).
7	Vyjuvek	Epidermólise bolhosa Vyjuvek foi aprovada pelo FDA para tratar feridas em pessoas com DEB, com 6 meses ou mais, que apresentam mutações no gene COL7A1.
8	Zolgensma	Tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1).
9	Zynteglo	Tratamento de pacientes com beta-talassemia, com 12 anos ou mais, que necessitam de transfusões sanguíneas regulares.
10	Abecma	Recaída ou mieloma múltiplo refratário depois de quatro ou mais linhas de tratamento.
11	Breyanzi	Linfoma difuso de células B (DLBCL); Linfoma primário mediastinal de Grandes células B (PMBCL); linfoma folicular grau 3B (FL3B).
12	Carvykti	Adultos com mieloma múltiplo em recaída e refratário, que receberam pelo menos três terapêuticas.
13	Kymriah	Leucemia linfoblástica aguda de células B na segunda recidiva (ou posterior) ou refratária, linfoma de grandes células B recidivado ou refratário após duas ou mais combinações de tratamento sistêmico.
14	Tecartus	Adultos com linfoma de células do manto (LCM).
15	Yescarta	Linfoma de grandes células B recidivado ou refratário após duas ou mais combinações de tratamento sistêmico.

Elaboração própria.

A estimativa de incidência apurada (Quadro 2) pode ser afetada por subnotificação ou diagnósticos imprecisos, levando a uma variação da taxa de incidência das doenças. Optamos por manter uma incidência constante, equivalente à última registrada em relação ao aumento populacional, como uma premissa conservadora. Tal escolha se baseia na suposição de que a taxa em questão é a mais eficaz para corrigir as subnotificações e os diagnósticos incorretos, partindo do princípio de que o sistema de notificação e os processos diagnósticos atuais são superiores aos do passado. Essa abordagem foi adotada para minimizar flutuações adicionais no impacto orçamentário.

Como alternativa à mensuração da incidência das doenças raras, a principal fonte utilizada foi o site Orphanet.¹⁶ Apesar de não utilizar dados do Brasil, trata-se de referência em análise de doenças raras com dados providos por 41 países. Essa foi a melhor fonte disponível, após se esgotarem as tentativas de acesso desses dados por órgãos competentes e ofi-

ciais brasileiros. Nos casos de indisponibilidade de informações no Orphanet, foram utilizados outros sites específicos para a doença e/ou artigos científicos caso possível. No caso do Luxturna, cuja doença indicada não se encontra no Orphanet, utilizou-se as informações publicadas pelo Relatório nº 664/2021 da Conitec.¹⁷

O mesmo cenário de incerteza ocorreu para doenças onco-hematológicas, pois os PTAs analisados são para uso de terceira linha. Isso significa que um paciente de câncer hematológico necessita passar pelos tratamentos de primeira e de segunda linhas sem efeitos satisfatórios e ter sobrevivido ao ponto de receber indicação desses produtos. Portanto, para esse grupo, optou-se pela utilização dos valores de pacientes elegíveis para esse tratamento hoje no Brasil providos por um painel de especialistas que representam as principais instituições de referência no Brasil para tratamento de doenças onco-hematológicas. Foram consultados os seguintes especialistas:

- Dr. Angelo Maiolino^z, PhD, Coordenador de Hematologia do Oncologia Americas - R.J, Professor Associado Hematologia UFRJ.

- Dr. Antônio Carlos Campos de Carvalho^{aa}, PhD, Professor Titular UFRJ.

- Dra. Camile Sachetti^{bb}, PhD, Tecnologista da Fundação Oswaldo Cruz.

- Dr. Denizar Vianna^{cc}, PhD, Professor Titular UERJ.

- Dr. Martin Hernan Bonamino^{dd}, PhD, Pesquisador Instituto Nacional do Câncer e Especialista da Fundação Oswaldo Cruz.

Os dados obtidos para a incidência das doenças na população podem ser encontrados em faixas de variação ou em valores absolutos. Por exemplo, para as doenças indicadas ao PTA Zolgensma a incidência varia entre 1 em 10.000 a 1 em 25.000 nascidos vi-

vos. Nos casos em que a fonte não indica variação da incidência, foi aplicado um intervalo de $\pm 5\%$ para os valores mínimo e máximo. Portanto, para acomodar estes casos, a projeção da população elegível para o sistema de saúde brasileiro foi estabelecida em 3 cenários diferentes: conservador (menor incidência), moderado (incidência média) e agressivo (maior incidência).

A projeção de crescimento populacional brasileira foi disponibilizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a partir do Censo 2022, estimada em 0,52%^{cc} por ano. Aplicou-se essa projeção também sobre o total de nascidos vivos em 2022 publicado pelo DataSUS^{ff}. A partir da aplicação das incidências encontradas sobre o total de cada ano, a população elegível totalizou de 1.595 a 2.200 pacientes por ano, a depender do cenário adotado (Tabela 3).

Quadro 2. Mapeamento da incidência de cada PTA

ID	PTA	Incidência*	Fonte
1	Elevidys	1/3.500 a 1/9.300 nascidos vivos masculinos por ano.	Orphanet ^q
2	Libmeldy	1:100.000 nascidos vivos por ano.	Orchard Therapeutics ^r
3	Luxturna	População elegível estimada entre 41 e 50 pacientes por ano.	Relatório nº664/2021 Conitec ^s
4	Rethymic	1:1.000.000 nascidos vivos por ano.	Orphanet ^t
5	Strimvelis	1-9:1.000.000 da população total por ano.	Orphanet ^u
6	Upstaza	<1:1.000.000 da população total por ano.	Orphanet ^v
7	Vyjuvek	1,35/1.000.000 nascidos vivos por ano.	Orphanet ^w
8	Zolgensma	1:10.000 a 1:25.000 nascidos vivos por ano.	Orphanet ^x
9	Zynteglo ^{**}	1:100.000 nascidos vivos no mundopor ano.	Orphanet ^y
10	Abecma	População elegível estimada em 320 pacientes por ano.	Painel de especialistas
11	Breyanzi	População elegível estimada em 284 pacientes por ano.	
12	Carvykti	População elegível estimada em 320 pacientes por ano.	
13	Kymriah	População elegível estimada em 126 pacientes por ano.	
14	Tecartus	População elegível estimada em 83 pacientes por ano.	
15	Yescarta	População elegível estimada em 284 pacientes por ano.	

Elaboração própria.

*Para o Luxturna e os hematológicos, foi informado o número de casos das doenças.

** O Brasil corresponde em aproximadamente 2,5% da população mundial.

^q Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=13913&lng=en - Acesso em: 11/03/2024.

^r Disponível em: <https://www.curemdl.com/what-is-mlld> - Acesso em: 11/03/2024.

^s Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210927_relatorio_664_voretigeno_neparvoveque_dhr_final.pdf. Acesso em: 04/05/2024.

^t Disponível em: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/169095> Acesso em: 11/03/2024.

^u Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8023. Acesso em: 11/03/2024.

^v Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10397. Acesso em: 11/03/2024.

^w Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=79409. Acesso em: 11/03/2024.

^x Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=83330. Acesso em: 11/03/2024.

^y Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=848. Acesso em: 11/03/2024.

^z CV disponível em: <http://lattes.cnpq.br/0853815443012893> - Acesso em: 05/05/2024.

^{aa} CV disponível em: <http://lattes.cnpq.br/6870958743124961> - Acesso em: 05/05/2024.

^{bb} CV disponível em: <http://lattes.cnpq.br/8091291729268002> - Acesso em: 05/05/2024.

^{cc} CV disponível em: <http://lattes.cnpq.br/1476496259670853> - Acesso em: 05/05/2024.

^{dd} CV disponível em: <http://lattes.cnpq.br/6789231663019357> - Acesso em: 05/05/2024.

^{ee} Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/indicadores.html?localidade=BR> Acesso em 11/03/2024.

^{ff} Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/nascidos-vivos-desde-1994/> - Acesso em: 10/11/2023.

Tabela 3. Projeção da população total, dos nascidos vivos, da população elegível e do IPCA

Variável	2024	2025	2026	2027	2028	2029	
População IBGE	205.198.287	206.265.318	207.337.898	208.416.055	209.499.818	210.589.218	
Nascidos vivos	2.573.634	2.587.017	2.600.469	2.613.991	2.627.584	2.641.248	
Projeção IPCA	3,91%	3,50%	3,50%	3,50%	3,50%	3,50%	
População elegível	Conservador	1.595	1.603	1.611	1.620	1.628	1.637
	Moderado	1.782	1.791	1.800	1.810	1.819	1.829
	Agressivo	2.143	2.154	2.166	2.177	2.188	2.200

Fonte: IBGE, DataSUS e Relatório Focus.

Os reajustes anuais futuros foram estimados a partir da projeção do Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA). Para isso, foram adotadas as estimativas do último relatório Focus divulgado à data deste estudo (11/03/2024) pelo Banco Central do Brasil (BCB)⁸⁸, que fornece a mediana das expectativas até 2027. Para 2028 e 2029, foi utilizada como projeção a atual de inflação definida em 3,5%.

Modelagem do Impacto Orçamentário

A metodologia empregada para cálculo do impacto orçamentário utilizou dois principais componentes, o preço e a demanda por PTA.

O preço inicial de comercialização do produto no Brasil foi estimado conforme o menor preço encontrado para o produto de terapia avançada j nos países da cesta em que possuem comercialização. Essa metodologia para precificação segue a determinação da CMED e foi efetivada à pesquisa incorporando tantos os sites utilizados pela agência quanto sites de estudos do setor. A definição utilizada para os preços segue:

$$preço_{j0} = \begin{cases} preço_{Brasil}, & \text{se registrado pela Anvisa} \\ \min\{u_c \times preço_{cj}\}, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

$$preço_{jt} = preço_{j0} \times inflação_t.$$

Em que:

- c = EUA, Espanha, França, Grécia, Itália, Austrália, Japão;
- $j = 1, \dots, 15$;
- $preço_{j0}$ é o preço atual da terapia j para o Brasil ($t = 0$);
- $preço_{cj}$ é o preço atual da terapia j para o país c que possui comercialização desta terapia;

- u_c é a taxa de câmbio do país para moeda nacional (BRL), igual à média mensal dos 60 dias anteriores ao estudo (14/08/2023 até 09/11/2023);
- $preço_{jt}$ é a estimativa do preço no ano;
- $inflação_t$ refere ao ajuste anual de preços. Neste estudo, o IPCA será *proxy* da VPP (Variação Percentual no Preço).^{hh}

A demanda da terapia avançada foi calculada conforme a incidência da doença sobre a população elegível. Assim, pressupondo-se que a incidência permaneceu constante no período analisado, as taxas α_j , β_j foram as mesmas em todos os anos, o que significa que a incidência da doença e a composição das categorias da população elegível das doenças variaram apenas pela proporção da projeção de crescimento populacional. Definiu-se a demanda pela terapia j no ano t por

$$demanda_{jt} = \begin{cases} população_t \times \alpha_j \times \beta_j, & \text{se } j = 1, \dots, 9 \\ incidência_t, & \text{se } j = 10, \dots, 15 \end{cases}$$

Em que,

- $população_t$ representa a população total do Brasil projetado pelo IBGE.
- α_j é a proporção de incidência da doença rara e factível a receber a terapia j da população elegível.
- β_{jt} é a proporção da população elegível da doença rara e factível a receber a j terapia no ano t sobre a população total.
- $incidência_t$ corresponde à incidência da doença hematológica disponível, ajustada para o ano t de acordo com a projeção de crescimento populacional prevista pelo IBGE para o período.

⁸⁸ Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/publicacoes/focus>- Acesso em: 11/03/2024.

^{hh} Segundo a Resolução CMED nº 01/2015, o preço máximo aprovado é anualmente reajustado. Para esse estudo foi utilizado as projeções do IPCA constante no Boletim Focus, divulgado pelo Banco Central do Brasil.

Os PTAs foram agrupados de acordo com características semelhantes. Denotou-se como o impacto orçamentário dos produtos de terapia avançada no período t , definido por:

$$\text{impacto}_t = \sum_j \text{demanda}_{jt} \times \text{preço}_{jt}$$

A projeção do impacto segue características específicas para cada variável. O valor presente líquido é uma ferramenta de análise econômico-financeira capaz de determinar o valor presente de um fluxo monetário descontados a uma taxa de desconto. Quando existe uma taxa de desconto que torna este fluxo descontado igual a zero, denominamos esta como taxa interna de retorno. Para as análises de impacto orçamentário, os ajustes para a inflação e para taxa de descontos não são rotineiramente recomendados¹³. Considerando o curto horizonte temporal e o fato de que o resultado da AIO corresponde ao valor presente utilizado nas estimativas orçamentárias do gestor, é importante destacar que o orçamento representa um montante financeiro despendido no presente. Este não é ajustado pela inflação, nem afetado por descontos.

Para cálculo do valor presente líquido do impacto, foi utilizada a Diretriz Metodológica do Ministério da Saúde, que determina recomendação de padrão para a taxa de desconto de 5% ao ano também estabelecida por Valentim e Prado (2008).¹⁸ Utilizando a taxa de 0% em análise de sensibilidade e ausência de inflação, o impacto orçamentário sofreria um incremento de 4,11%.

Porém, para a realidade brasileira, a CMED estabelece o reajuste anual dos preços dos medicamentos, considerando a inflação do ano anterior. Portanto, torna-se necessário estimar um valor presente líquido corrigido pela inflação para refletir de maneira mais precisa as flutuações econômicas.

Devido às incertezas na velocidade de incorporação das tecnologias no SUS, assumiu-se três ca-

sos possíveis: (i) incorporação imediata de todos os PTAs analisados: considera-se que já existe impacto orçamentário imediato devido à elevada judicialização deste mercado com período analisado entre 2024 e 2028; (ii) incorporação de todos os PTAs analisados após um ano: considerando cenário de que todos os produtos levantados entrarão com pedido de registro em janeiro de 2025, após um ano de análise entre o pedido de registro e a incorporação no sistema de saúde (entre 2025 e 2029); e (iii) incorporação escalonada dos PTAs analisados após um ano: assumindo-se que as incorporações não serão solicitadas e aprovadas ao mesmo tempo, para fins de simplificação, considerou-se aumento progressivo de 20% dos custos e da população elegível por ano, totalizando 100% do faturamento potencial dos produtos ao final dos 5 anos analisados (entre 2025 e 2029).

Para cada caso de incorporação mencionado, foram aplicados os diferentes padrões de incidência (conservador, moderado e agressivo), a fim de abarcar as variabilidades e incertezas inerentes aos pressupostos adotados. Essas considerações resultaram na formulação de nove cenários distintos, cada um caracterizado por suas próprias projeções e implicações. Os resultados dessas análises serão apresentados na seção subsequente.

Resultados

A combinação das três hipóteses relacionadas à velocidade de incorporação com os parâmetros de demanda decorrentes da variação da incidência resulta em nove cenários possíveis. A Tabela 4 sumariza o impacto total de cada cenário como resultado do Valor Presente Líquido (VPL) considerando uma Taxa Interna de Retorno (TIR) de 5% para cinco anos após a incorporação, conforme as hipóteses assumidas. Foram considerados os cinco anos seguintes à incorporação, entre 2024 e 2028 para o caso (i) e entre 2025 e 2029 para os demais.

Tabela 4. Fluxo de Incidência no SUS (em bilhões)

Cenário	Caso i - Incorporação imediata de todos os PTAs	Caso ii - Incorporação de todos os PTAs após um ano de análise	Caso iii - Incorporação escalonada dos PTAs após um ano de análise
Conservador	R\$28,3	R\$28,1	R\$16,7
Moderado	R\$35,5	R\$35,1	R\$20,9
Agressivo	R\$53,2	R\$52,7	R\$31,4

Elaboração própria.

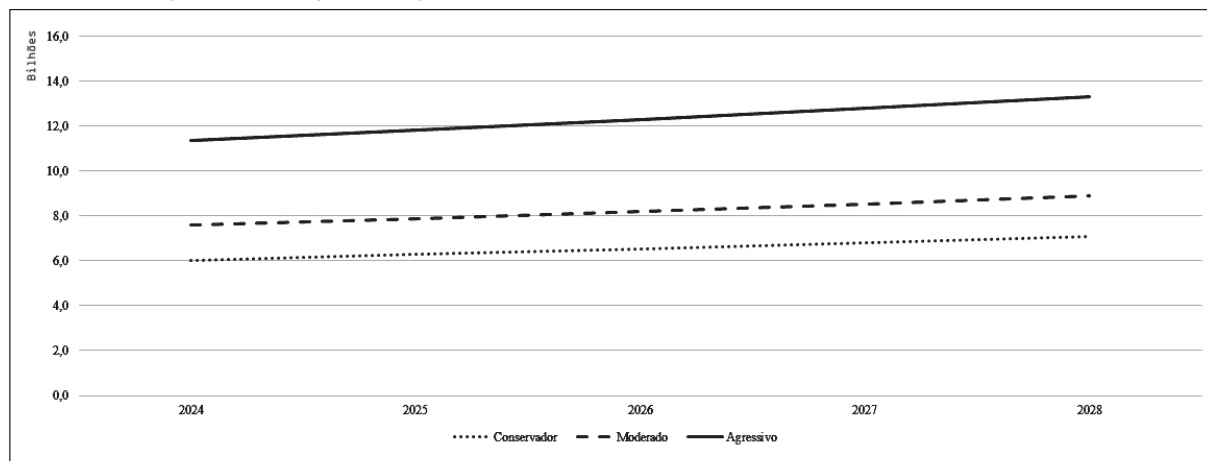
O maior impacto foi alcançado no cenário de maior demanda, com entrada imediata, resultando em R\$ 53,2 bilhões para todo o período observado. Ainda, o impacto mínimo estimado alcançou R\$ 16,7 bilhões, considerando-se uma entrada escalonada dos produtos nos cinco anos seguintes à aprovação.

O orçamento do SUS de R\$ 161,2 bilhões para as despesas executadas em 2023ⁱⁱ, somado à previsão do PPA 2024-2027 sobre as ações orçamentárias em saúde^{ij} de R\$ 816,75 bilhões, totalizou em estimativa de R\$ 977,98 bilhões para cinco anos (2023-2027). Comparando-se aos cenários anteriormente apresentados a esse patamar, prevê-se necessidade de aumento entre 1,7% e 5,4% sobre o orçamento total previsto para o setor de saúde em cinco anos.

Para os cenários de incorporação imediata (i) e de entrada integral após um ano de análise (ii), os impactos desagregados por ano variaram no intervalo aproximado entre R\$ 6 a 14 bilhões (Gráfico 1 e Gráfico 2). Em relação ao caso (iii), os custos sobre a aquisição dos PTAs no primeiro ano foram estimados entre R\$ 1,2 e R\$ 2,4 bilhões (Gráfico 3).

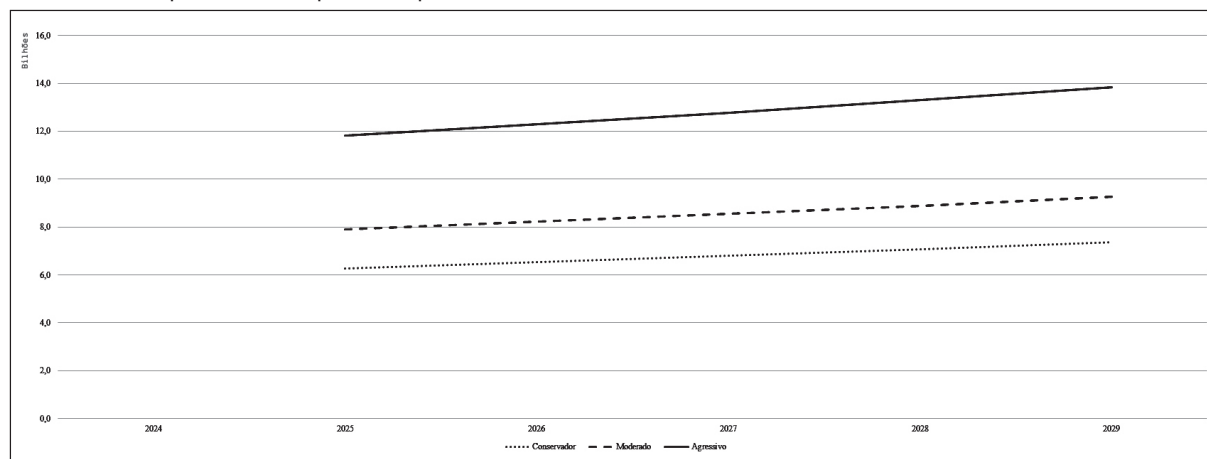
Os resultados apresentados permitiram mensurar o potencial impacto da incorporação de novos produtos de terapia avançada no SUS. Assim, pretende-se contribuir com o processo de análise dos agentes governamentais tomadores de decisão, ao trazer maior destaque para um dos principais componentes do custo de tratamento dessas doenças.

Gráfico 1. Impacto anual previsto para cada cenário do Caso (i) – 2024 a 2028



Elaboração própria.

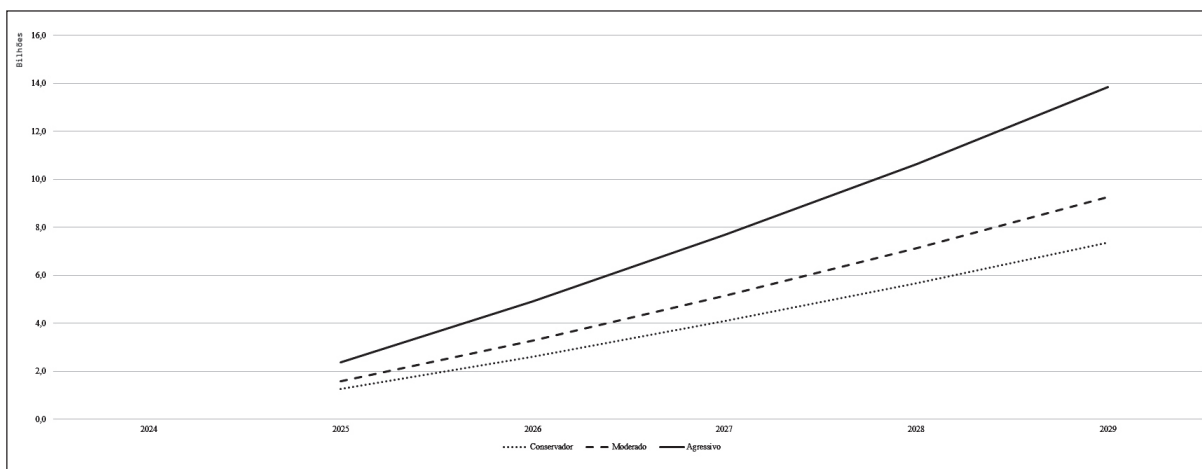
Gráfico 2. Impacto anual previsto para cada cenário do Caso (ii) – 2025 a 2029



Elaboração própria.

ⁱⁱ Disponível em <https://portaldatransparencia.gov.br/funcoes/10-saude?ano=2023>- Acesso em 11/03/2024.

^{ij} A partir as contas 5117, 5118,5119, 5120, 5121, 5122 e 5123, encontrou-se aproximadamente R\$ 189,02 bi para 2024, R\$ 197,63 bi para 2025, R\$ 207,24 bi para 2026 e R\$ 222,86 bi para 2027.

Gráfico 3. Impacto anual previsto para cada cenário do Caso (iii) – 2025 a 2029

Elaboração própria.

Discussão

Embora o Brasil tenha implementado um sistema de regulação dos PTAs desde 2018, atualmente, cinco produtos já foram precificados pela CMED, demonstrando sua viabilidade para comercialização. Entretanto, destes, somente um foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) por recomendação da CONITEC.

Diante desse cenário, faz-se necessário avaliar e inovar sobre os modelos de financiamento disponíveis. Alguns exemplos são acordos de contratualização, como compartilhamento de risco entre pagadores e desenvolvedores das tecnologias; negociação de preços; criação de fundo específico para medicamentos de alto custo, modelos de pagamento baseados em valor; políticas de incentivo à P&D; subsídios; e consórcios internacionais de compras.

Já existem acordos de compartilhamento de risco entre sistemas de saúde internacionais e os fabricantes dos PTA, mas, no Brasil, essa prática ainda é incipiente.^{19,20} A primeira terapia gênica incorporada ao SUS para Atrofia Muscular Espinhal (AME) atrelou o pagamento pela performance clínica do tratamento, resultando na necessidade de monitoramento dos pacientes para coleta de dados sobre o tratamento.^{21,22}

Os mecanismos de cofinanciamento podem empregar fontes públicas ou filantrópicas como meio para atrair investimentos do setor privado.²³ Encontra-se também em discussão a abordagem do *Blended Finance* como uma estratégia para mobilizar finan-

ciamento adicional, envolvendo diferentes combinações de partes interessadas, como participação público-pública e/ou público-privada.²⁴

O estabelecimento de políticas nacionais e o fortalecimento da capacidade estratégica SUS podem contribuir para mitigar a dependência tecnológica e efetivar os princípios da universalidade, equidade e integralidade do cuidado à saúde.²⁵ No Brasil, há duas políticas específicas para o fomento ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) que podem promover o desenvolvimento tecnológico e a produção local: a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do CEIS²⁶ e a Nova Indústria Brasil – Plano para Neoindustrialização.²⁷

A mensuração do impacto dessas novas tecnologias de alto custo permite também avaliar e comparar a viabilidade das estratégias de financiamento disponíveis. Assim, tem-se como principal objetivo fornecer subsídios para se otimizar os recursos disponíveis no setor de saúde, de forma a prover maior acesso e qualidade na assistência prestada à sociedade.

Conclusão

Este estudo apresentou, de maneira inédita, o potencial impacto orçamentário no SUS da incorporação de uma pequena amostra dos PTAs já em comercialização no cenário internacional, voltados para doenças raras e onco-hematológicas. Ao longo de cinco anos, a estimativa de impacto variou de

R\$16,7 bilhões a R\$53,2 bilhões, conforme os diferentes pressupostos sobre a velocidade de incorporação e a incidência. Esse resultado revela um comprometimento significativo do orçamento anual do SUS sobre apenas 15 PTAs, indicando a sua relevância nas discussões acerca da sustentabilidade do setor.

O cenário de incorporação imediata foi fundamentado no direito constitucional à saúde, que prevê que o SUS arcará com diversos tratamentos não incorporados para garantia do direito à saúde universal. Um exemplo disso é o Zolgensma; quando o Ministério da Saúde financiou pelo menos 75 tratamentos por meio de ações judiciais, a um custo de 12 milhões de reais por dose, totalizando R\$ 715,7 milhões antes de ter sido incorporado ao SUS.²⁸ No entanto, entende-se que o cenário de entrada escalonada após um ano de análise seja mais provável, tendo em vista que a incidência aplicada à toda a população não considera as potenciais barreiras aplicáveis à população elegível para acesso a esses produtos.

Os impactos mensurados neste estudo apresentam diversas limitações. Inicialmente, não foi possível obter uma série histórica do número de indivíduos diagnosticados com as condições mencionadas no Brasil. Destaca-se que diversas fontes oficiais e científicas foram acessadas, entretanto foram encontradas divergências. Além disso, não se levou em consideração a demanda reprimida correspondente à prevalência das doenças em questão.

Em relação aos preços, destaca-se a possibilidade de novas incorporações não mapeadas ou entrada dos produtos listados em outros países da cesta analisada, o que pode alterar o parâmetro de menor preço internacional selecionado. Variações cambiais também podem afetar o custo em moeda nacional.

É importante ressaltar que a estimativa de impacto orçamentário apresentada não mensura os demais custos diretos e indiretos envolvidos no tratamento do paciente para cada doença especificada. Atrelado ao preço do produto, as diretrizes para avaliação econômica em saúde estabelecem a necessidade de detalhar os custos incorridos pelo tomador de decisão, separados por tipo (diretos médico-hospitalares, diretos não médico-hospitalares, indiretos e intangíveis).²⁹ As terapias com células CAR-T, por exemplo, adicionam ao preço da tecnologia os custos de internação, de procedimentos, de outros insumos e

fatores, como os cuidados pela ocorrência de eventos adversos.^{30,31}

Ainda que sejam resultados preliminares, entende-se que o amadurecimento dos produtos avançados no âmbito internacional pode trazer elevadas repercussões no Brasil. Portanto, as evidências encontradas reforçam a relevância do acompanhamento desse mercado para garantir o equilíbrio entre a qualidade da assistência à saúde e a sustentabilidade do setor.

Contribuições dos autores

DVA: concepção e delineamento do estudo e redação do manuscrito; CGS: concepção e delineamento do estudo, coleta dos dados e redação do manuscrito; ACCC: delineamento do estudo e revisão do manuscrito; GO: validação da análise econômica e redação do manuscrito; LS: revisão do manuscrito; AP: análise de impacto e modelagem financeira; AM: projeções para precificação e incidência e redação do manuscrito; JPM: análise e desenvolvimento para precificação e incidência e redação do manuscrito; MPH: levantamento de dados; JPM: desenho metodológico para precificação e incidência e redação do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Revisores responsáveis

Ludmilla Gargano e Giacomo Balbinotto Neto.

Referências

1. Gomes, KLG. Silva, RE da. Silva Junior, JB da. Novaes, MRCG. Comparison of new Brazilian legislation for the approval of advanced therapy medicinal products with existing systems in the USA, European Union and Japan. *Cytotherapy*. 2022;24(5):557–66.
2. Goula, A. Gkioka, V. Michalopoulos, E. Katsimpoulas, M. Noutsias, M. Sarri, EF et al. Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine. *J Clin Med Res*. 2020;12(12):780–6.
3. Moody, J. Milligan, WD. St. Onge M. Gooewardene, A. Rivers, P. Cell and gene therapy: a snapshot of investor perspectives. *Cytotherapy*. 2021 Mar 1;23(3):256–60.
4. Iglesias-Lopez, C. Agustí, A. Vallano, A. Obach, M. Methodological Characteristics of Clinical Trials Supporting the Marketing Authorisation of Advanced Therapies in the European Union. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.

5. Chavez, JC. Bachmeier, C. Kharfan-Dabaja, MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1–20.
6. Mohyuddin, Gr. Rooney, A. Balmaceda, N. Aziz, M. Sborov, DW. McClune, B. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of 950 patients. *Blood Adv.* 2021;5(4):1097–101.
7. Yu, WL. Hua, ZC. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) therapy for hematologic and solid malignancies: Efficacy and safety-A systematic review with meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2019;11(47):1–27.
8. Teoh, PJ. Chng, WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer J.* 2021;11(84):1–18.
9. Brennan, TA. Wilson, JM. The special case of gene therapy pricing. *Nat Biotechnol.* 2014;32(9):874–6.
10. Dowdalls, J. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nat Biotechnol.* 2015;33.
11. Gonçalves, E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *Eur J Health Econ.* 2022 Mar;23(2):155-163.
12. Who. World Health Organization Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.euro.who.int/pubrequest>- Acesso em 13/02/2024.
13. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2ª ed.). 2014.
14. Leelahavarong, P. Budget Impact Analysis. *Journal of Medical Association of Thailand.* 97 (Suppl. 5): S65-S71. 2014.
15. Mauskopf, JA. Sullivan, SD. Annemans, L. Caro, J. Mullins, C. Nuijten, M. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. *Value in Health* 2007; 10:336-47.
16. Orphadata Science. Orpha.net, 2023. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=13913&lng=en- Acesso em: 10/11/2023.
17. Conitec. Relatório de Recomendação nº 664: Voretigene neparvoveque para distrofia hereditária da retina mediada por mutação bialélica no gene RPE65, setembro de 2021. Brasília, DF.
18. Valentim, J. Prado, M. Social Discount Rates.2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1113323>- Acesso em: 10/11/2023.
19. Vianna, D. Sachetti, CG. Boaventura, P. Risk Sharing Agreement: a pilot project in the Brazilian Unified Health System. *J Bras Econ Saúde.* 2022;14(Suppl.1):101–7.
20. Zampirolli Dias, C. Godman, B. Gargano, LP. Azevedo, PS. Garcia, MM. Souza Cazarim, M. et al. Integrative Review of Managed Entry Agreements: Chances and Limitations. *Pharmacoeconomics.* 2020 Nov 1;38(11):1165–85.
21. Brasil. Conitec. MS e Novartis firmam compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/ms-e-novartis-firmam-compromisso-para-elaboracao-do-acordo-de-compartilhamento-de-risco-para-ame> . Acesso em: 25/02/2024.
22. Guimarães, R. New challenges in health technology assessment (HTA): the case of Zolgensma. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2023; 28(7): 1881–9.
23. McGuire, F. Vijayasingham, L. Vassall, A. Small, R. Webb, D. Guthrie, T. et al. Financing intersectoral action for health: A systematic review of co-financing models. *Global Health.* 2019; 15 (1).
24. OECD Development Co-operation Directorate. The OECD DAC. Blended Finance Guidance. 2021. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/development/the-oecd-dac-blended-finance-guidance_ded656b4-en - Acesso em 13/02/2024.
25. Gadelha, CAG. Braga, PS da C. Health and innovation: economic dynamics and Welfare State in Brazil. *Cad Saúde Publica.* 2016; 32 (Sup 2: e00150115): 1–13.
26. Brasil. Planalto. Disponível em: <https://www.gov.br/planalto/pt-br/acompanhe-o-planalto/no>

tcias/2023/09/presidente-lanca-nova-estrategia-nacional-para-o-complexo-economico-industrial-da-saude- Acesso em 25/02/2024.

27. Máximo, W. Entenda o programa Nova Indústria Brasil. Agência Brasil. 22/01/24. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2024-01/entenda-o-programa-nova-industria-brasil>- Acesso: 25/02/2024.
28. Pereira, V. Judicialização da Saúde: Disponibilidade pelo Sistema Único de Saúde da Terapia Gênica Zolgensma® para Portadores de Atrofia Muscular Espinhal. Dissertação do Programa de Mestrado Profissional em Administração Pública do Instituto Brasileiro de Ensino, Desenvolvimento e Pesquisa (IDP). 2022.
29. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia (2ª ed.). 2014.
30. Choi, G. Shin, G. Bae, SJ. Price and Prejudice? The Value of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. Vol. 19, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI. 2022.
31. Lyman, GH. Nguyen, A. Snyder, S. Gitlin, M. Chung, KC. Economic Evaluation of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy by Site of Care among Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. JAMA Netw Open. 2020.



JAFF *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*

NORMAS EDITORIAIS

LINHA EDITORIAL

O **JAFF** publica trabalhos nos campos da Assistência Farmacêutica, da Avaliação de Tecnologias em Saúde e da Farmacoeconomia entendidos como:

- No campo da **Assistência Farmacêutica**, se inserem as questões que envolvem as áreas da Política de Assistência Farmacêutica, acesso a medicamentos, uso racional de medicamentos, implantação de novos serviços, monitoramento e avaliação, financiamento, gestão e protocolos clínicos. Insere-se, também, aquelas relacionadas à Farmácia Hospitalar, à Farmácia Clínica, Atenção Farmacêutica, Farmacovigilância e Erros de Medicação.
- No campo da **Avaliação de Tecnologias em Saúde**, incluem-se questões relacionadas à avaliação e gestão de tecnologias, particularmente quanto a eficácia, efetividade, dados de vida de real e tecnologias emergentes.
- No campo da **Farmacoeconomia**, incluem-se questões relacionadas a avaliações econômicas incluindo os estudos sobre o custo das doenças, análise de custos, análise de custo-consequência, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício, custo-minimização e estudos de impacto orçamentário e de financiamento.

POLÍTICA EDITORIAL

O **JAFF** publica quatro números por ano e aceita trabalhos escritos em português, espanhol e inglês das seguintes espécies: artigos originais, artigos de revisão, relato de caso, comentários, protocolo de estudo, carta ao editor, comunicação breve e artigo de perspectiva.

São aceitos apenas trabalhos originais e inéditos.

Os manuscritos são submetidos à avaliação preliminar pelo Editor Científico – quanto a sua adequação à linha editorial e às normas da revista – e pelo Conselho Editorial – quanto ao mérito científico, qualidade do material e à relevância da contribuição. Em caso positivo, uma segunda avaliação é feita por especialistas no tema do trabalho, sob o regime de revisão duplo-cega por pares (double-blind peer review).

A publicação de artigos na revista se faz sem ônus para seus autores ou instituições e o acesso à revista e seus conteúdos é gratuito, por meio eletrônico.

Em formato impresso, também sem ônus, a revista é distribuída para as principais bibliotecas públicas e universitárias, nacionais e estrangeiras, autores, corpo editorial, financiadores, parceiros institucionais e bases de indexação especializadas em Farmácia, Economia e em Saúde Pública/Saúde Coletiva.

Adota-se a estratégia de disponibilizar on line e antes de sua inclusão na edição final da revista os manuscritos aceitos para publicação, tão logo que tenham sido revisados e aceitos (e-publication first), permitindo sua divulgação no menor tempo possível com livre acesso dos leitores ao material.

ESTRUTURA

A revista tem as seguintes seções: artigos originais, artigos de revisão, relato de caso, comentários, protocolo de estudo, carta ao editor, comunicação breve e artigo de perspectiva.

A seção de '**Artigos originais**' publica trabalhos originais de tema livre, desde que adequados à linha editorial do **JAFF**, submetidos à publicação por demanda espontânea dos autores ou por convite do Conselho Editorial, acompanhados de resumo em português e inglês.

A seção de '**Artigos de revisão**' publica trabalhos obtidos a partir de revisões narrativas, integrativas, de escopo, sistemáticas com ou sem meta-análise, desde que adequados à linha editorial do **JAFF**.

A sessão publica '**estudo de caso, relato de caso ou outra descrição de um caso**', contanto que o conteúdo esteja adequado à linha editorial do **JAFF**.

A sessão "**comentários**" publica artigos que comentam outros artigos. Este tipo de documento pode ser usado quando o editor de uma publicação convida um autor com uma opinião oposta para comentar um artigo controverso e então publica os dois artigos juntos.

A sessão "**editorial**" publica artigo de opinião, declaração política ou comentário geral escrito por membro da equipe editorial (com autoria e título próprio diferente do título da seção).

A sessão publica artigos de "**protocolos do estudo**", que devem fornecer uma descrição detalhada da hipótese, justificativa, metodologia e resultados esperados a ser desenvolvido.

A sessão de "**cartas ao editor**" publica, a critério do Editor Científico, cartas que tratem de crítica ou contribuição relevante a um trabalho publicado na revista ou de assunto de grande relevância para o momento.

A seção "**Comunicações breves**" publica relatos de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentadas de forma sucinta.

A seção de "**Perspectiva**" publica artigos de opinião e se destina ao estudo e debate de temas atuais no âmbito da Assistência Farmacêutica, Avaliação de Tecnologias em Saúde e Farmacoeconomia.

A seção de '**Opinião**' publica artigos de opinião e se destina ao estudo e debate de temas atuais no âmbito da Assistência Farmacêutica, Avaliação de Tecnologias em Saúde e Farmacoeconomia. Os artigos dessa seção são também submetidos a avaliação duplo cega por dois pareceristas.

A seção **Comunicações breves** publica relatos de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentadas de forma sucinta.

Cartas ao Editor serão publicadas a critério do Editor Científico sempre que tratem de crítica ou contribuição relevante a um trabalho publicado na revista ou de assunto de grande relevância para o momento. No caso de crítica a algum trabalho publicado no **JAFF**, a carta será publicada acompanhada de resposta do autor do trabalho criticado.

Para conhecer as características de cada espécie de matéria e as normas para apresentação de originais, acesse a aba "**diretrizes para submissão**".

CORPO EDITORIAL

Editor chefe

Responsável, em cooperação com o Conselho Editorial, pela política editorial da revista; por suas relações institucionais e pela comunicação com o editor institucional, parceiros, colaboradores e financiadores.

Editor científico

Responsável pelo gerenciamento da revista; pela coordenação da equipe editorial no que diz respeito à normalização, tradução, revisão e projeto gráfico; e pela comunicação do Corpo Editorial da revista com autores, Conselho Editorial e avaliadores.

É competência do Editor Científico a avaliação preliminar dos materiais submetidos a publicação quanto a sua adequação à linha editorial e às normas da revista, deliberando quanto a sua admissibilidade para iniciar o processo de seleção e edição.

Conselho editorial

O Conselho Editorial é responsável pela política editorial e pela qualidade científica da revista.

Manifesta-se sobre a aceitação ou não de materiais submetidos a publicação por demanda espontânea, segundo critérios de mérito científico e relevância da contribuição para o desenvolvimento da assistência farmacêutica, da avaliação de tecnologias em saúde e/ou da Farmacoeconomia, deliberando quanto a sua admissibilidade para iniciar o processo de avaliação duplo cego por pares. Delibera, em cooperação com o Editor Científico, sobre a publicação de matérias e números especiais; o convite a autores para a produção desses materiais; e o convite a especialistas para atuarem como avaliadores-pareceristas.

Avaliadores

O corpo de avaliadores é composto por especialistas em Farmácia, Avaliação de Tecnologias em Saúde, Farmacoeconomia, Saúde Pública, Saúde Coletiva e outras áreas de conhecimento afins com o escopo da revista, com notória atuação acadêmica, científica ou profissional, interessados em contribuir com a revista.

Especialistas não participantes desse grupo poderão, eventualmente, serem convidados em razão de seu conhecimento ou experiência em alguma matéria específica objeto de trabalho submetido à publicação na revista.

O avaliador deverá opinar sobre se o material preenche ou não os critérios de possuir mérito científico e contribuir para o estudo e/ou o aprimoramento da assistência farmacêutica, da avaliação de tecnologias de saúde ou da Farmacoeconomia. Em havendo, a seu critério, necessidade de promover alterações ou aprimoramentos no material antes da publicação, as modificações sugeridas deverão ser explicitadas.

Adotar-se-á o sistema de avaliação duplo cega por pares (double-blind peer review) por avaliadores escolhidos entre profissionais de instituições diferentes da que se vinculam os autores.

POLÍTICA DE REVISÃO POR PARES

O JAFF adota o sistema de avaliação duplo cega por pares (double-blind peer review) por avaliadores escolhidos entre profissionais de instituições diferentes da que se vinculam os autores.

Pesquisadores independentes na área de pesquisa relacionada ao trabalho submetido avaliam os manuscritos quanto à relevância, originalidade e validade e opinam se o manuscrito preenche os critérios para ser publicado no periódico, se será solicitada revisão ou se o mesmo será rejeitado.

INSTRUÇÕES PARA AUTORES PARA PREPARAÇÃO E SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Instruções para Autores

O JAFF publica trabalhos originais com mérito científico que contribuam para o estudo da Assistência Farmacêutica, da Avaliação de Tecnologias em saúde e da Farmacoeconomia.

Funciona sob o regime de recepção contínua de trabalhos e, eventualmente, emitem editais de chamada para submissão de manuscritos.

Acesso livre

O JAFF aplica a licença Creative Commons Attribution (CC BY) aos trabalhos publicados no jornal. Sob esta licença, os autores concordam em disponibilizar legalmente os artigos para reutilização, sem permissão ou taxas, para praticamente qualquer finalidade. Qualquer pessoa pode copiar, distribuir ou reutilizar esses artigos, desde que o autor e a fonte original sejam devidamente citados.

Ética e Plágio

O uso de textos ou ideias de outras pessoas sem o crédito de sua fonte não é aceito. Todas as fontes utilizadas no manuscrito devem ser divulgadas.

Para fazer uso de imagens de outras fontes é necessário obter uma permissão explícita do detentor dos direitos autorais. O JAFF utiliza o software de plágio CopySpider® para identificar semelhanças, que são analisadas caso a caso.

Os editores e o Conselho Editorial são responsáveis por preservar os aspectos éticos do Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia e devem resolver quaisquer conflitos de forma transparente, objetivando sempre a manutenção da credibilidade do periódico.

Condutas em casos de suspeita de infração ética

São consideradas infrações éticas: plágio, publicação duplicada, fabricação de dados, questões relacionadas à autoria (mudança, autor fantasma e etc.), conflitos de interesse não mencionados, apropriação indevida de ideias ou dados por parecerista e outras questões éticas relacionadas à pesquisa.

As recomendações do *Committee on Publication Ethics* (COPE) serão seguidas em caso de suspeita de infração ética.

Taxas de publicação e processamento de artigos

O Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia é um periódico com acesso aberto sem taxas de submissão, publicação ou de processamento de manuscritos.

CATEGORIAS DE ARTIGOS ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

O JAFF aceita trabalhos nas seguintes seções: artigos originais, artigos de revisão, relato de caso, comentários, protocolo de estudo, carta ao editor, comunicação breve e artigo de perspectiva.

Os trabalhos poderão ser redigidos em português, inglês em espanhol. Os metadados, compreendendo o título, resumo e palavras-chaves devem ter obrigatoriamente versão no idioma inglês, quando o idioma do texto for diferente do inglês.

Revise as especificações de tipo de artigo abaixo, incluindo o tamanho do artigo, ilustrações, tabelas e referências. A contagem de palavras exclui a página de rosto, resumo, tabelas, agradecimentos, contribuições e referências.

Artigos originais

A seção de '**Artigos**' publica trabalhos originais de tema livre, desde que adequados à linha editorial do **JAFF**. São aceitos artigos originais (resultados de pesquisa empírica, de caráter experimental ou observacional).

Contagem de palavras: máximo de 5.000 palavras

Título: deve conter até 15 palavras, ser redigido no idioma original do trabalho e em inglês, ser representativo do trabalho apresentado e incluir alguma indicação do desenho do estudo. Para ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou meta-análises, o subtítulo deve incluir o desenho do estudo;

Resumo estruturado: máximo de 250 palavras, redigido no idioma original do trabalho e em inglês, em parágrafo único e espaçamento simples, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões;

Descritores: no idioma em que o material está redigido e em inglês (máximo 6);

Corpo do artigo contendo: introdução, objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusões;

Tabelas/Ilustrações: (quadros, tabelas, gráficos, diagramas desenhos, mapas, fotografias, etc.) elaboradas segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e apresentadas no corpo do artigo, no local indicado pelo autor (máximo de 8 para artigos originais);

Referências bibliográficas: segundo o Sistema Vancouver (máximo 60);

Apêndices: Aqueles que apresentam detalhes metodológicos adicionais ou outros materiais relevantes que possam ser de interesse dos leitores também podem ser incluídos com a intenção de auxiliar os revisores ou fornecê-los como material online para leitores interessados.

ARTIGOS DE REVISÃO

A seção de '**Artigos de revisão**' publica trabalhos obtidos a partir de revisões narrativas, integrativas, de escopo, sistemáticas com ou sem meta-análise, desde que adequados à linha editorial do **JAFF**.

Contagem de palavras: máximo de 5.000 palavras

Título: deve conter até 15 palavras, ser redigido no idioma original do trabalho e em inglês, ser representativo do trabalho apresentado e incluir alguma indicação do desenho do estudo. Para ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou meta-análises, o subtítulo deve incluir o desenho do estudo;

Resumo estruturado: máximo de 250 palavras, redigido no idioma original do trabalho e em inglês, em parágrafo único e espaçamento simples, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões;

Descritores: no idioma em que o material está redigido e em inglês (máximo 6);

Corpo do artigo contendo: introdução, objetivos, métodos, resultados, discussão e conclusões;

Tabelas/Ilustrações: (quadros, tabelas, gráficos, diagramas, desenhos, mapas, fotografias, etc.) elaboradas segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e apresentadas no corpo do artigo, no local indicado pelo autor (máximo de 8 para artigos de revisão);

Referências bibliográficas: segundo o Sistema Vancouver (máximo 60);

Apêndices: Aqueles que apresentam detalhes metodológicos adicionais ou outros materiais relevantes que possam ser de interesse dos leitores também podem ser incluídos com a intenção de auxiliar os revisores ou fornecê-los como material online para leitores interessados.

RELATO DE CASO

A sessão publica estudo de caso, relato de caso ou outra descrição de um caso, tanto que o conteúdo esteja adequado à linha editorial do JAFF.

Contagem de palavras: até 1.500 palavras.

Tabelas ou Figuras: até 1 tabela e 2 figuras

COMENTÁRIOS

A sessão publica artigos que comentam outros artigos. Este tipo de documento pode ser usado quando o editor de uma publicação convida um autor com uma opinião oposta para comentar um artigo controverso e então publica os dois artigos juntos.

Contagem de palavras: até 1.500 palavras.

Tabelas ou Figuras: até 1 tabela e 1 figuras

EDITORIAL

A sessão publica artigo de opinião, declaração política ou comentário geral escrito por membro da equipe editorial (com autoria e título próprio diferente do título da seção).

Contagem de palavras: até 1.500 palavras.

Tabelas ou Figuras: até 1 tabela e 1 figuras

PROTOCOLO DE ESTUDO

A sessão publica artigos de “**protocolos do estudo**”, que devem fornecer uma descrição detalhada da hipótese, justificativa, metodologia e resultados esperados do estudo. Os protocolos de ensaios clínicos randomizados devem seguir as diretrizes do CONSORT e devem ter um número de registro do ensaio incluído no texto. Os protocolos de revisões sistemáticas devem seguir as diretrizes do PRISMA e devem ter um número de registro da revisão sistemática incluído no texto. Protocolos de estudo sem aprovação ética não serão considerados.

Resumo estruturado: máximo de 250 palavras, redigido no idioma original do trabalho e em inglês, em parágrafo único e espaçamento simples, contendo antecedentes, desenho e métodos e impacto esperado do estudo.

Descritores: no idioma em que o material está redigido e em inglês (máximo 6);

Corpo do artigo contendo: introdução, objetivos, materiais e métodos, resultados esperados e conclusões;

Referências bibliográficas: segundo o Sistema Vancouver (máximo 30);

Apêndices: Aqueles que apresentam detalhes metodológicos adicionais ou outros materiais relevantes que possam ser de interesse dos leitores também podem ser incluídos com a intenção de auxiliar os revisores ou fornecê-los como material online para leitores interessados.

Contagem de palavras: até 3.000 palavras

Tabelas ou Figuras: até 3 tabelas ou figuras

CARTAS AO EDITOR

Serão publicadas a critério do Editor Científico sempre que tratem de crítica ou contribuição relevante a um trabalho publicado na revista ou de assunto de grande relevância para o momento.

Contagem de palavras: até 2.000 palavras

Tabelas ou Figuras: até 1 tabela ou figura

COMUNICAÇÕES BREVES

A seção “**Comunicações breves**” publica relatos de resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentadas de forma sucinta.

Contagem de palavras: até de 2.500 palavras

Título: deve conter até 250 caracteres

Tabelas ou Figuras: até 3 tabelas ou figuras

ARTIGO DE PERSPECTIVA

A seção de ‘**Perspectiva**’ publica artigos de opinião e se destina ao estudo e debate de temas atuais no âmbito da Assistência Farmacêutica, Avaliação de Tecnologias em Saúde e Farmacoeconomia.

Contagem de palavras: até 2.000 palavras

Título: deve conter até 250 caracteres

Ilustrações/Tabelas: até 2 tabelas ou figuras

Referências bibliográficas: segundo o Sistema Vancouver (máximo 30)

PROCESSO DE SELEÇÃO E EDIÇÃO

Os materiais recebidos serão preliminarmente avaliados pelo Editor Científico quanto a sua adequação à linha editorial e às normas da revista.

Em caso de atenderem ao escopo do JAFF, o material é submetido à apreciação do Conselho Editorial, sem detalhes de identificação dos autores, que se manifestará quanto a sua admissibilidade para iniciar o processo de avaliação, segundo critérios de mérito científico e relevância da contribuição para o desenvolvimento da assistência farmacêutica, da avaliação de tecnologias de saúde e/ou da Farmacoeconomia.

Admitido, o manuscrito sem identificação dos autores é avaliado por especialistas sob o regime de *double-blind peer review*, que deverão opinar sobre se o material pode ser publicado no formato em que foi apresentado, se necessita alterações ou aprimoramentos antes da publicação, ou se não merece ser publicado por apresentar problemas ou falhas graves.

O JAFF incentiva os revisores a enviar dois conjuntos diferentes de comentários:

1. Relatório anônimo dirigido aos autores contendo as orientações para correção do manuscrito submetido, sugestões e quaisquer alterações que o revisor julgar necessárias;
2. Relatório para o editor científico do jornal, especificando detalhadamente sobre a avaliação de mérito científico, metodologia e qualidade do manuscrito submetido e um resumo das correções solicitadas aos autores.

Por recomendação do Conselho Editorial, dos avaliadores ou do Editor Científico, as matérias aceitas para publicação poderão ser reeditadas, disso resultando alterações do texto, supressão ou relocação de ilustrações ou de outros elementos, correção ou adaptação de referências bibliográfica e citações. Nesses casos, a versão reeditada será submetida à aprovação do autor, antes da publicação.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Todos os trabalhos submetidos à publicação no JAFF devem ser preparados em computador, utilizando fonte de 12 pt, com espaçamento 1.5 entre linhas, e margens de 2,4 cm, para serem impressos em papel A4, em um único lado da folha.

Deverão ser enviados três arquivos em separado, sendo eles:

1. Página de Título
2. Documento principal (Manuscrito)
3. Documento de cessão de direitos autorais

1. Página de Título

O documento deverá conter os seguintes elementos:

1. Título no idioma em que o material está redigido e em inglês (máximo de 15 palavras);
2. Espécie de matéria (artigo original, artigo de revisão, artigo de perspectiva, carta, comentário, protocolo de estudo, editorial, relato de caso);
3. Nomes dos autores (na ordem em que serão publicados), com as respectivas formações profissionais, títulos acadêmicos mais importantes, cargos que ocupam e instituições às quais são vinculados, cidade e país; Os autores são encorajados a fornecer o número de cadastro no ORCID.

FORMATO:

Nome Sobrenome, Título Acadêmico mais importante, cargos que ocupam e instituições de vinculação, cidade, estado, país. ORCID.

4. Nome, telefone e endereços postal e eletrônico (e-mail) do autor principal ou daquele que se responsabilizará pela comunicação com a revista. O autor correspondente é o contato principal da revista e o único autor capaz de visualizar ou alterar o manuscrito enquanto estiver sob consideração editorial.

5. Declarações

5.1 Financiamento

No caso de a pesquisa que originou o trabalho submetido à publicação ter sido financiada, identificar o organismo financiador;

5.2 Conflitos de interesse

Todos os autores deverão declarar existência ou inexistência de conflitos de interesse.

5.3 Contribuições dos autores

Fornecer no mínimo uma contribuição para cada autor no sistema de submissão. O autor da submissão é responsável por preencher essas informações no momento da submissão, e esperamos que todos os autores tenham revisado, discutido e concordado com suas contribuições individuais antes desse período.

Exemplos de contribuições:

Conceituação, curadoria de dados, análise formal, investigação, metodologia, administração e planejamento, desenvolvimento de programas, supervisão, validação, redação, revisão e edição.

6. Agradecimentos

Os colaboradores que não atendem aos critérios de autoria devem ser mencionados nos Agradecimentos. Espera-se que aqueles que estão sendo reconhecidos tenham dado sua permissão para serem nomeados.

2. Documento principal

Contendo o título e o corpo do artigo, conforme informações descritas para cada tipo de trabalho submetido ao JAFF.

O documento principal não poderá conter o nome dos autores do artigo submetido para avaliação.

3. Carta de apresentação e cessão de direitos autorais

Ao submeter seu trabalho à publicação no *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*, os autores declaram que o mesmo não foi publicado previamente e que não será apresentado a nenhuma outra revista antes de a decisão do JAFF ser conhecida.

Declaram-se, também, cientes de que mantém a propriedade intelectual sobre o seu trabalho, mas cedem os direitos autorais (copyright) sobre o mesmo para o *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*, permitindo o download, a impressão, a cópia e o referenciamento do material, desde que citados autores e fonte, sem necessidade de autorização adicional dos autores ou da revista.

Declaram-se igualmente cientes de que a obtenção das permissões necessárias para reproduzir material protegido por direitos autorais e imagens de pessoas é de responsabilidade dos autores e que esses documentos foram por eles obtidos.

A carta de apresentação e cessão de direitos autorais deverá ser preenchida e assinada por todos os autores, digitalizado e submetida junto com os materiais no site de submissão.

Além do texto de cessão de direitos autorais, a carta de apresentação deve conter as seguintes informações:

- Resumo da contribuição do estudo para a literatura científica;
- Relacionar o estudo com trabalhos publicados anteriormente;
- Especifique o tipo de artigo (por exemplo, artigo de pesquisa, revisão sistemática, meta-análise, ensaio clínico);

Referenciamento

Todas as obras citadas no texto das matérias submetidas à publicação devem ser apresentadas no final do artigo segundo o Sistema Vancouver, de acordo com os exemplos:

1. Livro

Bootman JL; Townsend EJ; Mc Ghan WF. Principles of pharmacoeconomics. (2. ed.) Cincinnati: Harvey Books Company, 1996.

Rascati KL. Introdução à farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010.

2. Capítulo de livro

Del Nero CR. O que é economia da saúde. In: Piola SF e Vianna SM. Economia da saúde: contribuições para a gestão da saúde. Brasília: IPEA, 1995. p. 5-21.

Castellanos, PL. Epidemiologia, saúde pública, situação de saúde e condições de vida: considerações conceituais. In: Barata, R. (org.). Condições de vida e situação de saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1997. p. 31-75.

3. Artigo de periódico

Kar SS, Pradhan HS, Mohanta GP. Concept of essential medicines and rational use in public health. *Indian J Community Med* 2010; 35(1):10-13.

Chen, SI; Fox, ER; Hall, MK et al. Despite federal legislation shortages of drugs used in acute care settings remain persistent and prolonged. *Health Affairs* 2016; 35(5):798-804. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1157

Griffith MM, Gross AE, Sustton SH et al. The Impact of Anti-infective Drug Shortages on Hospitals in the United States: Trends and Causes. *Clinic Infect Dis* 2012; 54(5):692-3.

4. Material da internet

Helwick C. AMA: Drug Shortage Disruptive but Limited to a Few Key Areas. *Medscape Medical News*. Nov. 14, 2011. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/753589> . Acesso em 20 maio 2015.

Bieber, LBD. O registro sanitário de medicamentos e as políticas de saúde. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário, Brasília*, 2014, 3(1):23-43. Disponível em: <http://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/17/41> Acesso em 13 jul. 2016.

Cambricoli F. Gasto federal com medicamentos sobe 53%. São Paulo: Conselho Federal de Farmácia, 2015. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=2935> . Acesso em 17 jun. 2016.

5. Dissertações e teses

Aguihara T. Avaliação econômica de minimização de custos da utilização do Propofol em um Hospital Universitário em Salvador-Bahia. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2007.

Fonseca JQ. Acesso a medicamentos excepcionais na Bahia: o caso do interferon peguilhado. Tese (Doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2011.

Versão online:

www.jaff.org.br

Receba a tabela de conteúdo por e-mail.
Registre usando o código QR.



