



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM E BIOCÊNCIAS –
PPGENFBIO
CURSO DE DOUTORADO EM ENFERMAGEM E BIOCÊNCIAS

LUCILIA FELICIANO MARQUES

**CUSTO-EFETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA
INTRAVENOSA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

RIO DE JANEIRO

2018

LUCILIA FELICIANO MARQUES

**CUSTO-EFETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA
INTRAVENOSA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL**

Tese apresentada ao Programa da Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Enfermagem e Biociências.

Área de Concentração: Enfermagem e Biociências.

Linha de Pesquisa: Avaliação de Tecnologias e Segurança do Paciente em Saúde.

Orientador: Dr Roberto Carlos Lyra da Silva

RIO DE JANEIRO

2018

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

M357	<p>MARQUES, LUCILIA FELICIANO CUSTO-EPETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA INTRAVENOSA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL / LUCILIA FELICIANO MARQUES. -- Rio de Janeiro, 2018. 115</p> <p>Orientador: ROBERTO CARLOS LYRA DA SILVA. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências, 2018.</p> <p>1. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 2. Custo-efetividade. 3. Enfermagem. I. SILVA, ROBERTO CARLOS LYRA DA , orient. II. Título.</p>
------	--

LUCILIA FELICIANO MARQUES

CUSTO-EFETIVIDADE DA UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA INTRAVENOSA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

Tese apresentada ao Programa da Pós-Graduação em Enfermagem e Biociências da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Enfermagem e Biociências.

Área de Concentração: Enfermagem e Biociências.

Linha de Pesquisa: Avaliação de Tecnologias e Segurança do Paciente em Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o Dr. Roberto Carlos Lyra da Silva (Presidente)

Prof^o Dr. Antonio Augusto de Freitas Peregrino (1^a. Examinador - UERJ)

Prof^o Dr. Cristiano Bertolossi Marta (2^a. Examinador – UVA)

Prof^o Dra. Maria Tereza Serrano Barbosa (3^a. Examinador – UNIRIO)

Prof^o Dr. Carlos Roberto Lyra da Silva (4^a. Examinador – UNIRIO)

Prof^o Dra. Aline Affonso Luna (Suplente – UERJ)

Prof^o Dra. Vivian Schutz (Suplente – UNIRIO)

DEDICATÓRIA

Aos **meus pais**, Ardel e Miriam, que se doaram e renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Quero lembrar que essa conquista não é só minha, mas nossa, da **nossa Família**. Graças à união de todos, ultrapassamos obstáculos, conquistamos vitórias e dividimos alegrias.

Agradeço pela paciência e compreensão com a minha ausência durante essa longa jornada.

Obrigada.

AGRADECIAMENTOS

A **Deus** por me fortalecer nos momentos mais difíceis e me guiar durante todo o curso, me permitindo tranquilidade para seguir enfrente.

Agradeço ao professor **Roberto Carlos Lyra**, a oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho muito orgulho de citá-lo como essencial pelo meu doutoramento. Agradeço pela confiança, pela amizade, conselhos e paciência. O senhor é um exemplo de competência e compreensão. Admiro sua dedicação e amor ao trabalho.

Aos membros do **Grupo de Pesquisa Laets** pelas contribuições e troca de ensinamentos.

Aos professores: **Antônio Peregrino, Cristiano Bertolossi e Tereza Serrano**, por me incentivarem e acreditarem no futuro dessa pesquisadora.

O Conselho Nacional de Pesquisa - **CNPq** - que me concedeu uma bolsa, na reta final deste doutorado, fato este que muito contribuiu para a viabilização desta tese.

À Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, “**UNIRIO**”, que proporcionou meu aprendizado.

Aos meus amigos de turma de Doutorado: **Marglory, José Humberto, Luiz Célio, e Ana Tolentino**, por terem tornado o dia a dia na pós-graduação tão prazeroso! Foi extremamente enriquecedor conhecer e conviver com cada um de vocês.

Ao meu bem, **Leandro Bouth**, pelo apoio, torcida e confiança. Pelos momentos que não estivemos juntos, que foram difíceis de aceitar.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho ou participaram da minha vida, e que, por ventura, eu tenha me esquecido de agradecer.

Obrigada!

Os sonhos não determinam o lugar onde vocês vão chegar, mas produzem a força necessária para tirá-los do lugar em que vocês estão. Sonhem com as estrelas para que vocês possam pisar pelo menos na Lua. Sonhem com a Lua para que vocês possam pisar pelo menos nos altos montes. Sonhem com os altos montes para que vocês possam ter dignidade quando atravessarem os vales das perdas e das frustrações.

*Bons alunos aprendem a matemática numérica, alunos fascinantes vão além, aprendem a matemática da emoção, que não tem conta exata e que rompe a regra da lógica. Nessa matemática você só aprende a multiplicar quando aprende a dividir, só consegue ganhar quando aprende a perder, só consegue receber, quando aprende a se doar. **Augusto Cury***

MARQUES, Lucilia Feliciano. Custo-efetividade da utilização da Central de Mistura Intravenosa em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 2018. Tese (Doutorado em Enfermagem e Biociências) – Escola de Enfermagem Alfredo Pinto – EEAP, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO, Rio de Janeiro, 2018.

RESUMO

Introdução: Considerando diferentes cenários para o preparo de medicamentos injetáveis em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: o cenário de referência, conhecido como “tradicional”, onde o enfermeiro prepara todos os medicamentos injetáveis que serão administrados no recém-nascido, dentro do próprio setor, e o cenário alternativo, onde esses medicamentos são manipulados em uma “Central de Mistura Intravenosa”, na qual, todo processo é supervisionado por um farmacêutico, em um local adequado, fora da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, dentro da Farmácia Hospitalar, para em seguida ser enviado em dose unitária individual para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e pronto para ser administrado pela equipe de enfermagem. **Objetivos:** Se propõe analisar o custo-efetividade da incorporação da Central de Mistura Intravenosa no preparo dos medicamentos injetáveis, no cenário de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. **Método:** Trata-se de um estudo de Avaliação Tecnológica em Saúde, com a proposta de modelagem matemática para análise de custo-efetividade. Utilizando o Software TreeAge® construiu-se a árvore de decisão. Para os pressupostos relacionados aos desfechos de interesse, foi necessário mapear suas probabilidades de ocorrência após o preparo dos medicamentos injetáveis nos cenários comparados. Para isso, foi realizada uma revisão Sistemática da literatura, com o objetivo de encontrar as melhores estimativas de custos e de efetividade dos métodos, que pudessem ser utilizadas como parâmetros na simulação de custo-efetividade no contexto local. **Resultados:** A árvore de decisão, após *Roll Back* mostrou que a Central de Mistura Intravenosa pode ser a melhor estratégia para evitar evento adverso medicamentoso durante o preparo de medicamentos intravenosos, embora não tenha dominado o cenário tradicional. Revelou-se que o preparo realizado de forma tradicional pelo Enfermeiro, embora tenha o menor custo, tem também menor efetividade. Diferentemente, a Central de Mistura Intravenosa, apresentou maior custo e maior efetividade. Existem muitas incertezas na variabilidade dos custos e das probabilidades de ocorrência de evento adverso medicamentoso. A curva de aceitabilidade mostra que a probabilidade da Central de Mistura Intravenosa ser mais custo-efetiva que o cenário tradicional torna-se maior a partir de um limiar de disposição de pagar de pouco mais de R\$ 71.000,00. Considerando o limiar de disposição de pagar de R\$ 28.105,41, a probabilidade da Central de Mistura Intravenosa ser custo-efetiva é de 60%. **Conclusões:** Até a finalização desse estudo não foi encontrado nenhum outro trabalho que tivesse avaliado o custo-efetividade desta tecnologia, demonstrando se o preparo de medicamentos pela Central de Mistura Intravenosa na população de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal é uma alternativa mais custo efetiva que a utilização do cenário tradicional, onde o enfermeiro prepara os medicamentos dentro do setor. Acerca das contribuições deste estudo, merece ser destacada a contribuição ao Sistema Único de Saúde. Mesmo que de forma incipiente, o Sistema Único de Saúde começa a incorporar estudos de avaliação tecnológica em saúde e análise econômicas, para a tomada de decisão. Dessa forma, acredito que essa análise econômica, ainda que possa se caracterizar como uma primeira experiência, e mesmo que ainda possa conter algumas limitações e incertezas, sobretudo no que se refere à estrutura do modelo e aos parâmetros imputados, tem utilidade diante de eventuais demandas para a incorporação da Central de Mistura Intravenosa em UTIN, auxiliando os gestores e profissionais de saúde no processo de tomada de decisão.

Descritores: Enfermagem; Custo-efetividade; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

MARQUES, Lucilia Feliciano. Cost-effectiveness of the use of the Intravenous Mixing Station in Neonatal Intensive Care Unit. 2018. Thesis (Doctorate in Nursing and Biosciences) - School of Nursing Alfredo Pinto - EEAP, Federal University of the State of Rio de Janeiro - UNIRIO, Rio de Janeiro, 2018.

ABSTRACT

Introduction: considering different scenarios for the preparation of injectable drugs in a Neonatal Intensive Care Unit: the reference scenario, known as "traditional", where the nurse prepares all the injectable drugs that will be administered in the newborn within the sector itself. And the alternative scenario, where these drugs are managed in an "Intravenous Mixing Facility", where the whole process is supervised by a pharmacist, in a suitable place, outside the Neonatal Intensive Care Unit, within the Hospital Pharmacy. Then it is sent in an individual unit dose to the Neonatal Intensive Care Unit, ready to be managed by the nursing team. **Objectives:** it is proposed to analyze the cost-effectiveness of the incorporation of the Intravenous Mixture Center in the preparation of injectable drugs, in the scenario of Neonatal Intensive Care Unit, from the perspective of the SUS (Brazilian Unified Health System). **Method:** this is a Technological Assessment in Health, with the proposal of a mathematical modeling for cost-effectiveness analysis. Using the TreeAge® Software, a decision tree was created. For the assumptions related to the outcomes of interest, it was necessary to map their probability of occurrence after the preparation of the injectable drugs in the compared scenarios. Therefore, a literature's Systematic review was done with the objective of finding the best estimates of costs and effectiveness for the methods, which could be used as parameters in the cost-effectiveness simulation in the local context. **Results:** the decision tree after Roll Back showed that the Intravenous Mixing Facility is the best strategy to avoid adverse events during the preparation of intravenous drugs, although it has not dominated the traditional scenario. It was observed that the preparation done in the traditional method by the Nurse, although it has a lower cost, also has less effectiveness. Inversely, the Intravenous Mixing Center presented higher costs but superior effectiveness. There are many uncertainties in the variability of costs and the probability of occurrence of drug's adverse event. The acceptance curve shows that the likelihood of the Intravenous Mixing Center becomes more cost-effective than the traditional scenario turns out to be greater from a willingness to pay threshold of just over R\$ 71,000.00. Considering the willingness to pay threshold of R\$ 28,105.41, the probability of the Intravenous Mixing Plant becomes cost-effective is 60%. **Conclusions:** by the end of this study, no other work was found, that evaluated the cost-effectiveness of this technology, demonstrating whether the preparation of drugs by the Intravenous Mixing Center in the population of patients in the Neonatal Intensive Care Unit is an alternative more cost effective than the traditional scenario, where the nurse prepares medicines inside the sector. Regarding the contributions from this study, the contribution to the SUS (Brazilian Unified Health System) deserves to be highlighted. Even though in an incipient way, the SUS begins to incorporate studies of technological evaluation in health and economic analysis, for the decision-making. Although it may be characterized as a first experience, and while it may still contain some limitations and uncertainties, especially regarding the structure of the model and the imputed parameters; I believe that this economic analysis has utility in case of eventual demands for the incorporation of the Intravenous Mixing Center in a Neonatal Intensive Care Unit, assisting managers and health professionals in the decision-making process.

Keywords: Nursing; Cost-effectiveness; Neonatal Intensive Care Unit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo adaptado do Plano de Custo Efetividade	48
Figura 2: Estrutura do modelo da árvore de decisão.	62
Figura 3: Fluxograma da seleção dos artigos - PRISMA <i>Flow Diagram</i>	70
Figura 4: Estrutura do modelo da árvore de decisão da Autora.	83
Figura 5: Modelo da Árvore de Decisão após <i>Roll Back</i>	86
Figura 6: Gráfico da análise de Custo-Efetividade	87
Figura 7: Gráfico de Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade	89
Figura 8: Diagrama de Tornado (Benefícios Líquidos)	90
Figura 9: Scatterplot do Custo-Efetividade	92
Figura 9: Gráfico Incremental do Custo-Efetividade com taxa de interação de 1:1000	93
Figura 10: Gráfico Incremental do Custo-Efetividade com taxa de interação de 1:100	94

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1: Causas proporcionais de morte mundiais nas crianças menores de 5 anos de idade, destacando a prematuridade. Em vermelho, a mortalidade neonatal (0-27 dias de idade). **36**

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão utilizados nas buscas. Rio de Janeiro, 2017.	65
Quadro 2: Termos controlados e não controlados utilizados nas estratégias de buscas. RJ, 2017.	66
Quadro 3: Resultado dos artigos incluídos na pesquisa para cálculo de probabilidades	72
Quadro 4: Custos referentes a implantação de uma central de mistura intravenosa com capacidade para manipular 720 misturas diariamente.	79
Quadro 5: Recursos humanos	80
Quadro 6: Custo Mensal da Central de Mistura Intravenosa	81
Quadro 7: Quadro de <i>Ranking</i> de Custo-Efetividade	88

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Tabela geral das variáveis com respectivas fontes.

84

LISTA DE SIGLAS

AAP - Academia Americana de Pediatria
ACE - Análises de Custo-Efetividade
AIG – Adequada para Idade Gestacional
AIO - Análise de Impacto Orçamentário
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVS - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASHP - *American Society of Hospital Pharmacists*
ATS - Avaliação Tecnológica em Saúde
BDENF - Base de dados de Enfermagem
BPF - Boas Práticas de Funcionamento
BPN - Baixo Peso de Nascimento
BVS - Biblioteca Virtual em Saúde
CAOG - Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia
CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*
CFF – Conselho Federal de Farmácia
CNES - Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COFEN – Conselho Federal de Enfermagem
DeCS - Descritores em Ciências da Saúde
DUM – Data da Última Menstruação
EA – Evento Adverso
EAM – Evento Adverso Medicamentoso
EMA - Equipamentos Médico – Assistenciais
EBP - Extremo Baixo Peso
EPIs - Equipamentos de Proteção Individual
EUA - Estados Unidos
EUR - Euro
GDATA - Gratificação de Desempenho dos Aposentados e Servidores
GIG - Grande para Idade Gestacional
GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HU - Hospital Universitário
IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC - Intervalo de Confiança
ICER - Razão de Custo-Efetividade Incremental
IFF - Instituto Fernandes Figueira
IG - Idade Gestacional
IOM - *To Err is Human*” pelo *Institute of Medicine*
ISMP - *Institute for Safe Medication Practices*
JCAHO - *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*
LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MBP - Muito Baixo Peso
MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH - Medical Subject Heading
MS - Ministério da Saúde
NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NPP – Nutrição Parenteral Parcial
NPT – Nutrição Parenteral Total
OMS - Organização Mundial de Saúde
OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde
OPM - Órtese, Prótese e Materiais
PIB - *Per capita*
PIG - Pequeno para Idade Gestacional
PNGTS - Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNSP - Programa Nacional de Segurança do Paciente
PTC - Parecer Técnico Científico
REBRAENSP - Rede Brasileira de Enfermagem e Segurança do Paciente
RCEI - Razão de Custo-Efetividade Incremental
RIENSP - Rede Internacional de Enfermagem e Segurança do Paciente
RN - Recém-Nascido
SDMDU - Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária
SES-SP - Secretária Estadual de Saúde de São Paulo
SETRAB - Secretaria de Estado de Trabalho e Renda
SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do
SUS

SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária

TS - Tecnologias em Saúde

USO - Ultrassonografia Obstétrica

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

WTP - *Willingness to Pay*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	26
2.1 Geral	26
2.2 Específicos	26
3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	27
4 ESTADO DA ARTE	29
4.1 SEGURANÇA DO PACIENTE	29
4.1.1 Histórico e Conceitos	29
4.1.2 Segurança do Paciente no Brasil	30
4.2 PROGRAMA NACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE	32
4.3 MANEJO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS	33
4.4 PREMATURIDADE	35
4.5 UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – UTIN	38
4.6 ERROS E EVENTOS ADVERSOS NO MANEJO E	39
ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS	
5 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	42
5.1 Histórico	42
5.2 Conceito	43
5.3 Análises Econômicas	45
5.4 Análise de custo-efetividade	46
6 O CASO-BASE	50
6.1 Cenário alternativo	50
6.2 Central de Mistura Intravenosa – Requisitos Estruturais	52
6.2.1 Área Física	52
6.2.2 Especificações da área física de manipulação	53
6.2.3 Área física do armazenamento de medicamentos e produtos para saúde	53
6.2.4 Higiene e Vestuário	53
6.2.5 Limpeza e Sanitização	54
6.2.6 Área de Dispensação	54
6.2.7 Controle do Processo de Preparação	54
6.2.8 Rotulagem e Embalagem	55
6.2.9 Recursos Humanos e Organização	56

6.2.10 Requisitos Materiais - Equipamentos e Mobiliários	56
6.2.11 Água	57
6.3 Cenário de referência	57
7 MATERIAIS E MÉTODOS	60
7.1 MÉTODO DA ANÁLISE DE CUSTO - EFETIVIDADE	60
7.1.1 Desenho de Estudo	60
7.1.2 População	61
7.1.3 Cenário	61
7.1.4 A tecnologia em estudo – Central de Mistura Intravenosa	61
7.1.5 Modelo	61
7.1.6 Tipo de Análise	62
7.1.7 Análise de Sensibilidade	63
7.1.8 Perspectiva do Estudo	63
7.1.9 Horizonte Temporal	63
7.1.10 Questões éticas	63
7.2 Coleta de Dados	64
7.2.1 Dados	64
7.3 Revisão Sistematizada de Literatura	64
7.3.1 Definição da questão de pesquisa da revisão	64
7.3.2 Definição da Estratégia de busca	65
7.3.3 Definição dos critérios de elegibilidade	65
7.3.4 Definição de termos e entretermos	66
7.3.5 Recuperação das informações	67
7.3.6 Elegibilidade dos estudos	68
7.3.7 Extração de dados	69
7.3.8 Resultados	69
7.3.9 Descrição dos resultados	71
7.3.10 Avaliação da Qualidade da Evidência	77
7.4 Custeio dos Recursos	78
7.5 Pressupostos	81
8 A MODELAGEM ECONÔMICA	83
9 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	85
10 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA	89

11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	90
12 DISCUSSÃO	95
13 CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
14 REFERÊNCIAS	100

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, 3.017.668 bebês nasceram vivos durante o ano de 2015, segundo dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), do Sistema Único de Saúde (SUS) e Ministério da Saúde (MS). Desses, 326.879 teve a taxa de prematuridade de 10,8%, ou seja, com idade gestacional de até 36 semanas, indicando que, em 2015, nasceram 895 prematuros por dia ou 37 por hora. Quando se observa a ocorrência de óbitos, durante esse mesmo ano, observamos a relevância de 26.500 óbitos no período neonatal (até 28 dias de vida) (DATASUS, 2017).

A problemática da mortalidade infantil no Brasil, visto que a razão entre o número de óbitos de crianças até um ano e o número de nascidos vivos foi de 13,8 mortes por mil nascidos vivos em 2015 (IBGE, 2015), chama a atenção para a associação à assistência pré-natal, ao parto e ao recém-nascido.

A qualidade de atenção à saúde tem sido apontada como um dos fatores de risco determinantes para mortalidade neonatal, junto com as condições de saúde dos recém-nascidos, condições de saúde maternas, condições socioeconômicas da mãe (KASSAR, 2013). Enfatiza-se o risco na gestação atual e na gestação prévia (natimorto, prematuro, baixo peso prévios) e a peregrinação de gestantes para o parto e o nascimento de crianças com peso < 1.500 g em hospital sem UTIN (LANSKY, 2014).

A prematuridade e o baixo peso ao nascer ainda são responsáveis por 4 milhões de óbitos por ano em países em desenvolvimento. Os prematuros têm um risco de morte 13 vezes maior do que o recém-nascido a termo (RIBEIRO et al., 2009; LAWN et al., 2009).

Os Recém-Nascidos (RN) prematuros/pré-termo são os bebês nascidos com menos de 37 semanas de gestação. Os bebês acima de 37 semanas, até 41, são classificados como a termo, e, com 42 semanas ou mais, pós-termo. Para a UTIN vão os recém-nascidos prematuros/pré-termos, pós-termos ou os recém-nascidos a termos com complicações de ordem orgânicas ou decorrente do parto. Sabe-se que, quanto maior a idade gestacional do recém-nascido prematuro, menor o risco de morte e de complicações em seu estado de saúde (BRAGHETO & JACOB, 2011).

O aumento da incidência de dois fatores, como prematuridade e baixo peso ao nascer, além do adiamento da maternidade (aumento da taxa de fecundidade em mulheres com 40 anos e mais), as taxas crescentes de cesarianas programadas com interrupção indevida da gravidez, proporcionando a prematuridade iatrogênica e aumento do risco de morte infantil ou neonatal, mesmo naqueles com peso adequado ao nascer, tornam esses bebês altamente

vulneráveis, necessitando de cuidados especiais e contínuos, demandando de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011a).

Com o advento da UTIN, houve uma mudança considerável no prognóstico de recém-nascidos gravemente enfermos, aumentando os limites da viabilidade desses bebês. Para essa demanda, o Brasil conta com 633 estabelecimentos de UTIN cadastrados no Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) no primeiro trimestre de 2017, o que garante 7161 leitos disponíveis para essa clientela, sendo 4561 pelo SUS (CNES, 2017).

Apesar dos avanços na abordagem dos neonatos internados em UTIN, durante a internação, esses RN são expostos a procedimentos invasivos, como o cateterismo de vasos umbilicais e a ventilação mecânica, bem como medidas curativas como o uso de surfactante e a exsanguíneo, além de intercorrências clínicas como a apneia e a convulsão, que acabam por se tornarem determinantes pós-natais já que contribuem para o aumento do risco de óbito.

O recém-nascido crítico pode receber de 15 até 20 medicamentos endovenosos por dia, a maioria *use off-label*. Eventualmente, na UTIN, a gravidade poderia ser considerada uma justificativa para prescrever e usar medicamentos *off-label*, invocando a relação risco/benefício; daí a importância de avaliar essa condição (KALIKSTAD, 2010). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *use off-label* se caracteriza como sendo o uso que não consta em bula e que é diferente das informações da licença concedida pela Agência para a utilização em determinada faixa etária (ANVISA, 2005).

O uso *off-label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado (ANVISA, 2005). Faltam dados farmacológicos nas bulas e, muitas vezes, não existem formulações farmacêuticas adequadas, levando, por exemplo, às dificuldades relacionadas ao tamanho de comprimidos e cápsulas e à necessidade de sua fragmentação para uso pediátrico (FERREIRA et al., 2011).

A Neonatologia se torna um campo restrito e pouco rentável para as indústrias farmacêuticas. O que contribui de forma negativa para tal é a preocupação dos pais em consentir o envolvimento dos filhos em ensaios clínicos, contribuindo para o escasso número de estudos. Assim, a despeito dos avanços de pesquisas em áreas básicas envolvendo a fisiopatologia das doenças e a rapidez com que surgem novos medicamentos, a maioria dos medicamentos acaba sendo lançado no mercado sem licença para uso em pediatria.

Em um hospital, o ato da medicação pode ser definido como um sistema complexo e, em qualquer etapa do sistema, podem ocorrer os erros de medicamentos, acarretando injúrias ao paciente, como desencadear processos alérgicos por administração errada de

medicamentos, subdosagem, entre outras, além de gastos desnecessários dos recursos hospitalares.

A clientela da Neonatologia possui maior suscetibilidade para incidência de erros de medicamentos devido a vários fatores e peculiaridades do RN, como o cálculo da dose baseada em idade e peso e a imaturidade fisiológica que altera a capacidade de absorção e excreção das drogas (BELELA, 2011).

Sharek et al. (2006) demonstraram que 74% dos pacientes internados na UTIN sofreram Eventos Adversos (EA). Um estudo similar no Recife, Ventura (2009), apresentou que 84% dos RNs sofreram EA. Um recente artigo de revisão mostrou que 66% dos erros ocorridos na UTIN foram relacionados a medicamentos. Destes erros, 38% foram devidos a erros de dosagem, seguido de erros de omissão e administração (LANZILLOTTI, 2015).

Schatkoski et al. (2009) realizou uma revisão sistemática com o intuito de levantar os estudos acerca de erros de medicamentos em crianças. Identificou-se que, durante algumas etapas do processo de medicar, ocorrem erros, sendo os mais frequentes os erros de administração (72-75%), documentação (17-21%), dispensação (5-58%) e prescrição (3-37%).

A administração de medicamentos é uma das atividades de maior importância na assistência prestada aos RN, cuja função é exercida, na maioria das UTIN, por enfermeiros. Demanda do profissional conhecimento e competência, pois é uma das práticas assistenciais mais executadas no cotidiano, pois envolve o preparo, a técnica de administração, o acondicionamento, o acompanhamento do cliente diante das possíveis complicações clínicas e iatrogênicas ocasionadas pelo extravasamento de medicamentos.

Nos dias atuais, as questões da assistência de enfermagem, em particular com as notícias divulgadas na mídia sobre erros relacionados a medicamentos, me levaram a pensar nessa clientela específica, RN, com o interesse em emancipar e transformar a prática profissional. Erros no preparo de medicamentos podem ocorrer e não serem identificados e valorizados pela equipe de enfermagem, bem como as graves repercussões que esses erros podem ter para o RN e para a própria equipe durante sua prática assistencial.

O Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU) possibilita o acompanhamento farmacoterapêutico do usuário e propicia uma distribuição ordenada de medicamentos com segurança, desde a identificação até o momento da administração, promovendo a rastreabilidade (ARAÚJO, 2010; CASSIANI, 2009; FREITAS, 2005). Os medicamentos são distribuídos na forma pronta para uso, de acordo com a prescrição e sem necessidade de preparo (MALTA, 2011).

Dessa forma, considerando a flexibilidade e constantes modificações do campo da saúde, tanto pela incorporação de novas tecnologias quanto pela adoção de novas terapias e propedêuticas, a inserção da farmácia no preparo da dose unitária tem se mostrado como uma alternativa para a melhor distribuição de medicamentos de uma forma em geral. Quando se avaliam medicamentos injetáveis, o sistema conta como um importante diferencial para Gestão e Segurança do Paciente.

Dentro desse modelo, um avanço no serviço de Farmácia Hospitalar é a Central de Mistura Intravenosa, que traz uma forma de avaliar e atender as prescrições de medicamentos endovenosos. Com a finalidade de garantir o uso racional das doses unitárias, nela se manipula e dispensa os medicamentos, o que garante a qualidade (PEREIRA et al, 2006).

Conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Anvisa nº 67/2007, o preparo de fármacos deve seguir os princípios das Boas Práticas de Manipulação em Farmácia. A escolha desse tipo de sistema de preparo de medicamentos tem como objetivo garantir a qualidade da prestação da assistência à saúde dos pacientes por meio de uma utilização eficiente, segura, organizada e racional dos medicamentos, reduzindo possíveis erros, desde que seja implantado de acordo com a estrutura física e administrativa da unidade hospitalar (ANACLETO, 2005; MALTA, 2011; SILVA, 2010).

A *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) apresenta o uso da distribuição por dose unitária e o sistema para preparação de medicamentos intravenosa realizada pela farmácia como recomendações importantes para evitar erros de medicamentos em um hospital (CASSIANI et al., 2005).

O ponto principal entre a Central de Mistura Intravenosa e o preparo realizado pelo enfermeiro dentro da UTIN está nas falhas ocasionadas pelo processo de fracionamento e contaminação das medicações injetáveis, denunciando uma fragilidade das técnicas aplicadas, que irá prejudicar a segurança do paciente. Soma-se a isso a falta de verbas destinadas aos hospitais públicos e a falta de uma legislação que aponte com clareza a quem cabe à penalização no caso desses erros.

Além dos problemas inerentes à prática assistencial, verificou-se na literatura carência de estudos nessa temática para a população infantil. Portanto, parece adequado investir na avaliação da melhor estratégia a ser aplicada no preparo dos medicamentos injetáveis, como forma de contribuir para a prevenção e/ou redução de danos para esses RN.

Com base no exposto, a questão estruturada de pesquisa é: “o uso da Central de Mistura Intravenosa, no preparo de medicamentos injetáveis é mais custo-efetiva que o preparo tradicional realizado pelo enfermeiro dentro das UTIN”?

A questão estruturada, utilizando o acrônimo PICO ficou assim definida:

População: Neonatos prematuros internados em UTIN.

Intervenção: Utilização da Central de Mistura Intravenosa para o preparo de medicamentos injetáveis.

Controle: Preparo de medicamentos injetáveis pelo enfermeiro dentro da UTIN.

Desfechos: Medida de efetividade: Probabilidade de interceptar e evitar Eventos Adversos Medicamentosos no preparo dos medicamentos.

Diante do exposto acima, este estudo se propõe a fazer uma análise de custo-efetividade, considerando dois cenários para o preparo de medicamentos injetáveis em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN): o cenário de referência, conhecido como “tradicional”, onde o enfermeiro prepara todos os medicamentos injetáveis que serão administrados no cliente, dentro da própria UTIN, e o cenário alternativo, onde esses medicamentos são preparados em uma “Central de Mistura Intravenosa”, na qual, todo processo de manipulação é supervisionado por um farmacêutico, em um local fora da UTIN, dentro da Farmácia Hospitalar para, em seguida, ser enviado em dose unitária individual para a UTIN e pronto para ser administrado pela equipe de enfermagem.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar uma análise de custo-efetividade da incorporação da Central de Mistura Intravenosa no preparo dos medicamentos injetáveis, no cenário de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2 Específicos

Comparar o custo-efetividade da Central de Mistura Intravenosa com a técnica tradicional realizada pelo enfermeiro no preparo dos medicamentos injetáveis na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Calcular a razão de custo-efetividade incremental da incorporação da Central de Mistura Intravenosa no preparo dos medicamentos injetáveis.

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Comprometendo uma grande parcela do orçamento público, os hospitais são componentes essenciais do sistema de saúde. Nessa perspectiva, os hospitais precisam ser efetivamente organizados para desenvolver seu impacto positivo na saúde da população. Nesse sentido, surge a necessidade de se estudar o custo-efetividade das atividades implementadas na assistência à saúde da população prestada nessas instituições.

Usualmente as instituições hospitalares enfrentam limitações de recursos, o que torna de extrema necessidade a apuração e o controle dos custos dessas instituições. Estimam-se que os desperdícios, o retrabalho, a ineficiência e a complexidade excessiva dos processos atinjam 30% do dinheiro investido (BORBA, 2006). Assim, torna-se imprescindível adotar um sistema de gestão de custos focados no controle e na produtividade assistencial, ou seja, no desenvolvimento e na implementação de técnicas e de métodos que possam conduzir um gerenciamento estratégico dos custos de assistência à saúde (BERNET *et al.*, 2008 apud SOUZA *et al.*, 2009).

Claro que, para gerir custos, é preciso conhecer o planejamento orçamentário antes de qualquer passo, tendo em vista a escassez de recursos para atender as necessidades de saúde. A escolha da UTIN como Unidade de Análise se deu em virtude da importância desse centro de custo na estrutura hospitalar, uma vez que a referida Unidade é considerada a principal consumidora do orçamento hospitalar. Esse fato decorre de suas peculiaridades assistenciais, das tecnologias, materiais e equipamentos que utiliza para promover uma assistência qualificada para alcance de melhores resultados na atenção dos recém-nascidos em estado crítico.

Tratando-se dessa clientela específica, o advento de novas terapêuticas aliadas à tecnologia traz uma avalanche de novos materiais com altos custos. Sendo assim, é de extrema relevância que os enfermeiros que atuam em unidades especializadas analisem a necessidade de incorporação desses novos dispositivos. Para tanto, devem buscar informações sobre esses produtos no mercado e suas características específicas, principalmente no que diz respeito à efetividade e à segurança, além do custo.

O preparo dos medicamentos faz parte das atividades rotineiras da equipe de enfermagem, sendo de responsabilidade exclusiva do enfermeiro para o cumprimento terapêutico. Salienta-se que, além de tempo do enfermeiro dedicado ao preparo de medicamentos, tal tarefa exige conhecimento científico específico sobre a farmacocinética dos fármacos. Enfatizando ainda que o local para realizar o preparo dos medicamentos injetáveis

de forma asséptica, na grande maioria, é inapropriado, o que aumenta o risco de contaminação além dos erros no preparo.

Um grande ônus orçamentário, os Eventos Adversos Medicamentosos (EAM) geram custos hospitalares relacionados ao aumento da morbimortalidade, prolongam o tempo de internação e prolongam o período de afastamento das atividades profissionais e familiares, do cliente. Kohn, em 2000, e posteriormente Carvalho em 2002, estimaram que 15% de todas as admissões em UTIN são seguidas de EA.

Assim, entendemos que o rastreamento do preparo dos medicamentos intravenosos facilita a identificação de falhas e, conseqüentemente, auxilia na interceptação do erro, antes que este atinja o cliente. Desta forma, colabora como estratégia/barreira ao erro medicamentoso.

Ferramentas e/ou tecnologias estão sendo implementadas nesse processo de rastreio para minimização de erro. Um exemplo seria a Farmácia Hospitalar onde os medicamentos injetáveis são preparados em ambiente devidamente apropriado por profissional treinado, além de todo processo ser supervisionado pelo farmacêutico. Tais medicamentos chegam a UTIN prontos para serem administrados, cabendo ao enfermeiro conferir e administrar.

A eficiência do uso da Central de Mistura Intravenosa da Farmácia Hospitalar na redução de erros é notável, entretanto a última barreira capaz de evitar o erro é centrada no cuidado e depende da monitorização do paciente pela enfermagem. Esta discussão está alinhada à Política Nacional de Segurança do Paciente (ANVISA, 2013), o que também constitui importante justificativa para realização deste estudo.

Posto isso, este estudo é relevante por agregar conhecimento sobre um objeto e suas interfaces multiprofissionais ainda pouco explorados. Diante da necessidade de se promover uma gestão efetiva e eficiente das tecnologias no âmbito nacional e, em particular, nos espaços de saúde estaduais e municipais, este estudo tem sua relevância, sobretudo, no contexto econômico crítico atual onde a gestão inteligente de recursos, em termos de eficácia e efetividade, é cada vez mais valorizada (BRASIL, 2006a).

4 ESTADO DA ARTE

4.1 SEGURANÇA DO PACIENTE

Considerando que o evento adverso medicamentoso é um evento decorrente do uso de medicamentos intravenosos no RN internado em uma UTIN, e a Central de Mistura Intravenosa é um exemplo de barreira que pode minimizar riscos relacionados a esse EAM, acreditamos ser necessário abordar a segurança do paciente como parte do entendimento do estudo, uma vez que faremos uma análise de custo efetividade de um recurso tecnológico (central de mistura intravenosa) tendo como desfecho a medida de efetividade, que foi a probabilidade de interceptar e evitar EAM no preparo dos medicamentos.

4.1.1 Histórico e Conceitos

Desde o período antes de Cristo, a segurança do paciente já era apontada de forma tímida e embrionária. Hipócrates, o pai da medicina (460 a 370 a.C.), já apresentava noções de que o cuidado poderia causar algum tipo de dano (BRASIL, 2014).

Ao longo da história, outras personalidades contribuíram para a melhoria da qualidade no contexto da saúde, como por exemplo a enfermeira Florence Nightingale, que nos possibilitou conhecer a importância da transmissão da infecção pelas mãos e a organização do cuidado (BRASIL, 2014).

Já em 1999/2000, após a publicação do relatório intitulado “*To Err is Human*” pelo *Institute of Medicine* (IOM), o tema segurança do paciente ganhou visibilidade e relevância. Esse relatório é considerado um marco no desenvolvimento do tema.

O relatório apontou que cerca de 100 mil pessoas morreram em hospitais a cada ano vítimas de EA nos EUA. Essa alta incidência resultou em uma taxa de mortalidade maior do que as atribuídas aos pacientes com HIV positivo, câncer de mama ou atropelamentos. Além disso, destacou que a ocorrência desses EA representava um grave prejuízo financeiro onde, nos EUA, os gastos anuais decorrentes de EA foram estimados entre 17 e 29 bilhões de dólares anuais (CORRIGAN et al., 2001).

A partir do desenvolvimento de estudos científicos, os profissionais e os gestores de Saúde foram “obrigados” a se dar conta de que houve uma mudança na forma de prestação de cuidados. E o cuidado à saúde, que antes era simples, menos efetivo e relativamente seguro, passou a ser mais complexo, mais efetivo, porém potencialmente perigoso (CORRIGAN et al., 2001).

No início deste século, o IOM passou a incorporar “segurança do paciente” como um atributo da qualidade, com a efetividade, a centralidade no paciente, a oportunidade do cuidado, a eficiência e a equidade (CORRIGAN et al., 2001). E a definição de segurança adotada pelo IOM não difere muito do conceito preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS): reduzir a um mínimo aceitável o risco de dano desnecessário, associado ao cuidado de saúde.

Após a realização de outros estudos no mundo, que confirmaram uma alta incidência de EAs, viu-se que uma média de 10% dos pacientes internados sofria algum tipo de evento adverso e, destes, 50% evitáveis (DE VRIES et al., 2008). A OMS, em 2004, demonstrando preocupação com a situação, criou a *World Alliance for Patient Safety*. Os objetivos desse programa - que passou a chamar-se *Patient Safety Program* -eram, entre outros, organizar os conceitos e as definições sobre segurança do paciente e propor medidas para reduzir os riscos e mitigar os eventos adversos (CHASSIN e GALVIN apud BRASIL, 2014, VIACAVA et al., 2012 e WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

A fim de minimizar os riscos e mitigar os EAs, inicialmente, a OMS traçou duas prioridades que foram denominadas de desafios globais: reduzir a infecção associada ao cuidado em saúde, por meio da campanha de higienização das mãos, e promover a realização de cirurgias de uma forma mais segura.

4.1.2 Segurança do Paciente no Brasil

No Brasil, os órgãos e os serviços responsáveis por transfusões de sangue, pelo controle e prevenção da infecção associada ao cuidado em saúde e pelos serviços de anestesia podem ser considerados pioneiros no que tange às medidas que promovem a segurança do paciente. Estes, há anos, adotam medidas para garantir a segurança dos processos de cuidado com bons resultados. Infelizmente, muitas dessas medidas ainda são pouco valorizadas por gestores e profissionais da Saúde (BRASIL, 2014).

Na década de 90, o cenário político que permeava a vigilância da saúde no Brasil era caótico. Encontrava-se em uma profunda crise política, que ficou caracterizada pela corrupção e falta de zelo pelos produtos. Enquanto aumentava-se a capacidade produtiva do país, o ineficiente controle sanitário se multiplicava (PIOVESAN, 2009).

A vigilância sanitária era o único meio que permitia algum filtro relacionado às ações do cuidado no que se refere à segurança proporcionada e deve ser entendida como tecnologia relevante na verificação das condições de funcionamento dos estabelecimentos de Saúde e sobre os produtos, medicamentos e outros insumos utilizados no cuidado à saúde, à medida

que esses estão disponíveis para o uso nos pacientes. As ações da vigilância possibilitam a verificação *in loco* da situação e a identificação de fontes potenciais de danos, além de constituir uma prática de observação sistemática, orientada por conhecimentos técnico-científicos, destinada a examinar a conformidade com padrões e os requisitos que visam à proteção da saúde individual e coletiva (LEITE, 2007).

Problemas relacionados à Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) se perpetuaram até 1998 quando José Serra assumiu o Ministério da Saúde. E, considerando a situação política em que o Brasil se encontrava, a criação de uma agência reguladora de vigilância sanitária se tornou prioridade de governo. Em 13 de janeiro de 1999 foi aprovada a medida provisória nº 1791/98, originando a Lei nº 9782/99 da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVS – promulgada em janeiro do mesmo ano. Em 2000 sua sigla foi modificada para ANVISA (PIOVESAN, 2009 e ANVISA).

Em 2006, foi realizado o primeiro Fórum Internacional Sobre Segurança do Paciente e Erro de Medicação em parceria com o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP/EUA), que ocorreu em Belo Horizonte. Esse fórum foi decisivo para a criação do ISMP/Brasil em 2009, entidade multiprofissional que tem promovido eventos nacionais e internacionais sobre erro de medicação.

Os enfermeiros vêm se organizando em entidades que visam melhorar a segurança do paciente, entre as quais se destacam a Rede Brasileira de Enfermagem e Segurança do Paciente (Rebraensp), criada em maio de 2008, vinculada à Rede Internacional de Enfermagem e Segurança do Paciente (Riensp) como uma iniciativa da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Os objetivos da Rebraensp são disseminar e sedimentar a cultura de segurança do paciente nas organizações de saúde, escolas, universidades, organizações governamentais, usuários e seus familiares (BRASIL, 2014).

Em 24 de novembro de 2011, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária regulamentou Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento (BPF) para os Serviços de Saúde por meio da RDC nº. 63, que possui o objetivo de estabelecer requisitos de Boas Práticas para funcionamento de serviços de saúde, fundamentados na qualificação, na humanização da atenção e gestão e na redução e controle de riscos aos usuários e meio ambiente.

O Ministério da Saúde conferiu um grande avanço para toda população quando instituiu o PNSP em 1º de abril de 2013 por meio da Portaria MS/GM nº 529, considerando a relevância e magnitude que os EAs têm em nosso país, como por exemplo:

- a prioridade dada à segurança do paciente em serviços de saúde pela OMS;

- a importância do trabalho integrado entre os gestores do SUS;
- os Conselhos Profissionais na área da Saúde e as Instituições de Ensino e Pesquisa sobre o tema com enfoque multidisciplinar;
- a gestão de riscos voltada para a qualidade e segurança do paciente englobam princípios e diretrizes;
- a transparência, a inclusão, a responsabilização e a sensibilização e capacidade de reagir a mudanças; e
- a necessidade de se desenvolverem estratégias, produtos e ações direcionadas aos gestores, profissionais e usuários da saúde sobre segurança do paciente que possibilitem a promoção da mitigação da ocorrência de EA na atenção à saúde.

Muito embora tenhamos evoluído no quesito segurança do paciente no Brasil, a ocorrência de casos envolvendo erros no preparo de medicamentos intravenosos que ocasionaram mortes realça o problema no país. Casos como a administração de vaselina, de fluido de lubrificação do aparelho de ressonância magnética, em vez de solução fisiológica e a prescrição de uma dose exagerada de adrenalina mostram a relevância do problema e a necessidade urgente de mudança da atuação dos gestores da Saúde sobre esta questão.

4.2 PROGRAMA NACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE

O Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) é constituído por quatro eixos: O estímulo a uma prática assistencial segura; o envolvimento do cidadão na sua segurança; a inclusão do tema no ensino; e o incremento de pesquisa sobre o tema e a cultura de segurança do paciente, que é elemento que perpassa todos esses eixos.

Culturalmente há um conceito disseminado na sociedade, em especial entre os profissionais de saúde, de que estes não erram. No entanto, estudos no mundo inteiro pesquisam causas que podem atingir o profissional de saúde, que, como ser humano que é, está sujeito a errar. Situações como a pressão exercida sob esse profissional para que se produza mais em tempo mais curto, para reduzir custos, e as superlotações de serviços de emergência do SUS são exemplos bastante corriqueiros neste país de condições de trabalho que causam intenso sofrimento (REASON, 2000).

Desse modo, a noção de que os erros podem ser ativos ou latentes justifica o modelo de “barreiras” para impedir que o erro chegue ao paciente. Reason (2000) define os erros

ativos como os atos inseguros cometidos por quem está em contato direto com o sistema e erros latentes como os atos ou ações evitáveis dentro do sistema, que surgem a partir da gestão.

Sob essa perspectiva, o mesmo autor apresentou um modelo que mostra uma abordagem sistêmica para gerenciar o erro ou a falha. O modelo faz uma analogia ao queijo suíço em que nos mostra que, quando não há camadas de queijo (barreiras), os buracos se comunicam. O vetor, mostrado na figura, representa que o risco não encontrou barreira e atingiu o paciente. As barreiras que impedem que o risco atinja o paciente podem ser inúmeras: profissionais atualizados; uso de protocolos clínicos; uso de *check list* cirúrgico; protocolos de higiene das mãos; dose unitária de medicamentos etc. (REASON apud BRASIL, 2014).

A possibilidade de prevenir e evitar a ocorrência de EAM aponta para a necessidade de avaliar as causas, bem como os fatores humanos e estruturais envolvidos nesse processo de preparo de medicamentos intravenosos, permitindo a implementação de barreiras de prevenção e diminuindo os riscos para os pacientes. Nesta pesquisa a barreira em foco é a Central de Mistura Intravenosa.

4.3 MANEJO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

O sistema de utilização de medicamentos hospitalar constitui-se de um conjunto de processos inter-relacionados, cujo objetivo é a utilização dos medicamentos de forma segura, efetiva, adequada e eficiente. É composto por vários processos, podendo variar de 20 a 60 etapas diferentes, incluindo prescrição, dispensação e administração de medicamentos. Uma complexidade que envolve muitos profissionais, o que gera múltiplas transferências de pedidos ou matérias, que podem favorecer a ocorrência de erros (OLIVEIRA, 2011).

Estratificando, a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) levantou cinco processos do sistema de medicação: seleção e obtenção do medicamento, prescrição, preparo e dispensação, administração de medicamentos e monitoramento do paciente em relação aos efeitos do medicamento (NADZAN, 1998). Sintetizando, o sistema de medicação pode ser simplificado nas seguintes etapas: seleção do medicamento, aquisição, estoque, armazenamento, prescrição médica, dispensação e distribuição, o preparo, a administração e o monitoramento do paciente.

A seguir, a definição de cada processo, segundo Optiz (2006):

1- Seleção de medicamentos: consiste em um processo multiprofissional, dinâmico, contínuo e participativo, visando à promoção do uso racional de medicamentos. Garante à instituição hospitalar a relação de medicamentos necessários, adotando critérios de segurança, eficácia, qualidade e custo. É uma atividade realizada pela Comissão de Medicamentos e Terapêutica ou Comissão de Padronização das instituições de saúde.

2- Aquisição de medicamentos: um conjunto de procedimentos articulados que visam prover os medicamentos, considerando aspectos como planejamento e previsão do consumo, quantidade adequada, custo e qualidade.

3- Armazenamento e estoque: a guarda organizada e em condições que permitam preservar a estabilidade e a qualidade dos medicamentos e isentar de riscos quanto às alterações físico-químicas e microbiológicas, além de garantir o controle do estoque para evitar a não-disponibilidade do medicamento por meio de práticas de gerenciamento contínuo.

4- Prescrição de medicamentos: é um procedimento que envolve questões éticas e legais. Definido o medicamento a ser consumido pelo paciente, a prescrição é escrita e assinada pelo seu prescritor de forma legível. Deve transmitir, claramente, a forma farmacêutica, a dose, a frequência, a via de administração e duração do tratamento. Estas, ainda, podem ser manuscritas, digitadas ou empregar sistemas informatizados para a transmissão eletrônica.

5- Dispensação e distribuição de medicamentos: consiste no acondicionamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos que são distribuídos na quantidade e especificação solicitada, de forma segura e no prazo estabelecido, utilizando métodos de melhor custo versus eficácia e custo versus eficiência. O sistema de medicação, no contexto hospitalar, emprega a distribuição dos medicamentos por dose coletiva, individualizada, combinada ou mista e por dose unitária.

6- Preparo dos medicamentos: atividade desenvolvida pelo enfermeiro, auxiliar e/ou técnico de enfermagem, com base na prescrição médica, que realiza a separação, manuseio, diluição dos medicamentos que serão administrados nos pacientes sob seus cuidados. A ANVISA, em uma Resolução nº 67 de 2007, regulamenta os requisitos mínimos exigidos para o exercício da preparação de medicamentos injetáveis, instituindo as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia. Nessa mesma Resolução, temos a regulamentação para implantação de central de misturas intravenosas, onde se realiza a manipulação ou somente a reconstituição, diluição ou fracionamento do medicamento estéril a partir do produto industrializado.

7- Administração de medicamentos: é uma das funções assistenciais exercidas, na maioria das vezes, pela equipe de enfermagem, decorrendo da implementação da terapêutica médica. Na realidade brasileira, o exercício desta atividade vem sendo realizado por enfermeiro.

8- Monitoramento do paciente: consiste em avaliar a resposta do paciente à terapêutica, assim como os efeitos desejados ou não, e possíveis reações inesperadas.

9- Aprazamento: atividade que compreende indicar e registrar os horários de administração de medicamentos na prescrição médica. Geralmente é exercida pelo enfermeiro.

10- Transcrição: consiste na atividade de reproduzir a prescrição do medicamento em cartão de medicação, etiquetas adesivas ou em fitas adesivas.

Em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), o ato da medicação pode ser definido como um sistema complexo, incluindo vários processos interligados, interdependentes e constituído por uma equipe multidisciplinar, prestando não só esse serviço, com eficácia, qualidade e segurança aos pacientes.

A UTIN associa a complexa tarefa do uso de inúmeros medicamentos injetáveis à instabilidade clínica dos RN. Os prematuros extremos e de muito baixo peso permanecem por um longo período internado, sofrem inúmeras intervenções, tanto para diagnóstico quanto para tratamento.

Na UTIN, o enfermeiro é o principal responsável pelo preparo, administração e prescrição dos cuidados de enfermagem nas soluções parenterais, podendo a fase de preparo ser realizada individualmente ou em conjunto com o farmacêutico.

Entretanto, indiretamente, o enfermeiro está presente em todas as fases do sistema de medicamentos, devendo também ter uma visão sistêmica de prevenção e análise de erros de medicamentos.

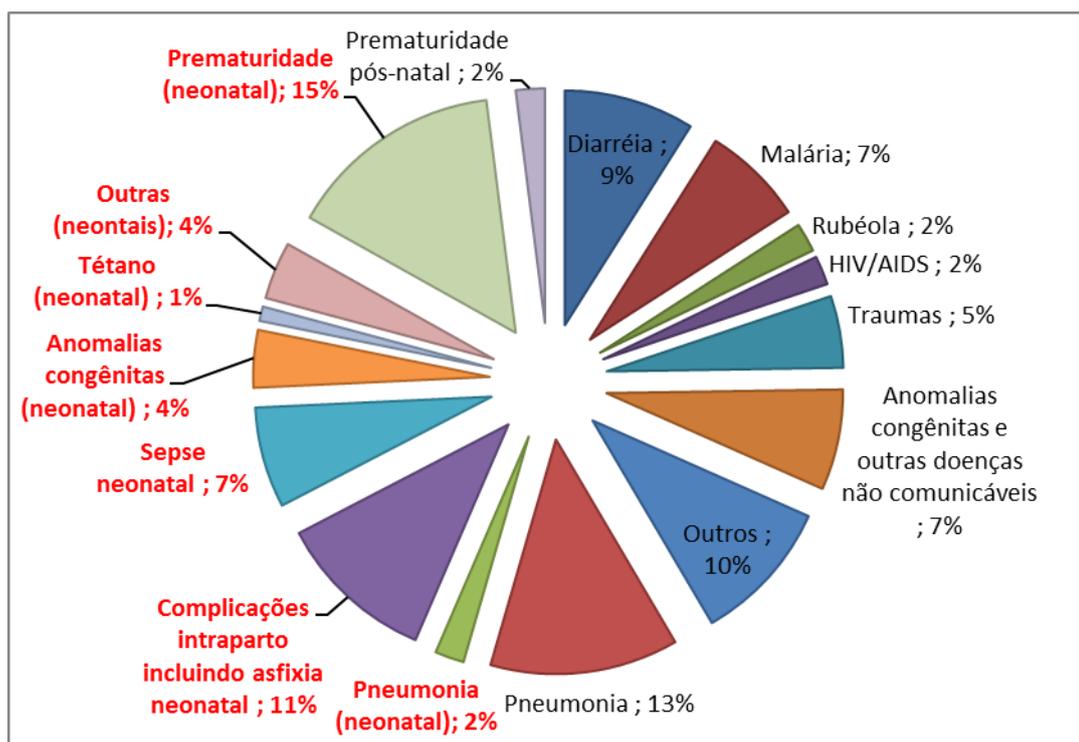
4.4 PREMATURIDADE

A Organização Mundial de Saúde (OMS), a Academia Americana de Pediatria (AAP) e o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (CAOG) definem prematuridade como nascimento de uma criança antes da conclusão da 37ª semana de gestação [≤ 259 dias após primeiro dia da última menstruação (DUM)]. Em proporções mundiais, um a cada dez nascimentos foi prematuro no ano de 2010, sendo estimados 15 milhões de nascimentos. Isso

representa uma taxa de 11,1% dos nascimentos, com um milhão de óbitos em decorrência direta do nascimento prematuro (WHO, 2015).

A OMS considera a prematuridade como um problema mundial, principalmente pela sua relação com a mortalidade neonatal. Um levantamento realizado pela organização em 2008 mostra a principal causa direta de 35% das mortes no período neonatal, seguida de causas infecciosas e asfixia desencadeadas por eventos intraparto, complicações da prematuridade e evolução para sepse neonatal (Gráfico 1), sendo também a principal causa de morte de crianças com menos de 5 anos de vida o nascimento prematuro (LAWN et al., 2005; WHO, 2015; BLENCOWE et al., 2013).

Gráfico 1 - Causas proporcionais de morte mundiais nas crianças menores de 5 anos de idade, destacando a prematuridade. Em vermelho, a mortalidade neonatal (0-27 dias de idade).



Fonte: Adaptado pela autora, WHO, 2014.

A prematuridade, com sua gama de consequências para o RN, tem sido amplamente estudada nas últimas décadas, com particular interesse em suas causas, efeitos ou complicações. Existe uma tendência mundial de aumento de partos prematuros, com 15 milhões de nascimentos/ano e 1,1 milhão de recém-nascidos morrendo por complicações da prematuridade (WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013).

O Brasil situa-se entre os dez países com as taxas mais elevadas, os quais são responsáveis por 60% dos nascimentos prematuros do mundo. Atualmente, a mortalidade neonatal é responsável por quase 70% das mortes brasileiras no primeiro ano de vida. Dessa forma, o cuidado adequado ao recém-nascido tem sido um dos desafios para reduzir esse índice de mortalidade infantil (BRASIL, 2011).

Várias classificações associadas ao termo prematuro surgiram, denominando subcategorias do prematuro mediante riscos específicos de morbimortalidade: São elas:

a) Baseada na idade gestacional calculada pela DUM ou confirmada por Ultrassonografia Obstétrica (USO) ou ainda no exame físico de nascimento, surgem as seguintes nomenclaturas:

(i) RN pré-termo tardio - entre 32 e 36 semanas e 6 dias de Idade Gestacional (IG);

(ii) RN muito prematuro - entre 28 a 31 semanas e 6 dias; e

(iii) RN pré-termo extremo - entre 22 a 27 semanas e 6 dias de IG (ENGLE, 2006, 2007; LAWN et al., 2010; BLENCOWE et al., 2012, 2013; WHO, 2012).

Ou simplificada por RN pré-termo precoce (< 32 semanas) e tardio (> 32 e < 37 semanas de IG) (KRAMER et al., 2012).

b) Baseada na adequação do seu peso de nascimento para a IG, surgem as seguintes:

(i) Adequado para a IG (AIG), que reflete crianças na média de peso de nascimento adequado para a IG referida;

(ii) pequeno para IG (PIG), que se encontra abaixo do percentil 10 ou abaixo de 2 desvios-padrão da média referida; e

(iii) grande para IG (GIG), que reflete crianças acima do percentil 90 ou acima de 2 desvios-padrão da média desta mesma medida (BEHRMAN & BUTLER, 2007; KRAMER, 2013; MAYER & JOSEPH, 2013).

c) Baseada no seu peso de nascimento:

(i) baixo peso de nascimento (BPN) que apresenta peso ao nascer inferior a 2500 g;

(ii) muito baixo peso (MBP), com peso ao nascer menor do que 1500 g e os menores que 1.000 g, denominados.

(iii) extremo baixo peso (EBP) (UNICEF, 2004; RUGOLO, 2005; BEHRMAN & BUTLER, 2007). Autores corroboram que o peso de nascimento de 2500g seria o ponto de corte aproximado do percentil 10 das curvas de crescimento fetal (americanas e canadenses) nas crianças com 37 semanas de IG (MAYER & JOSEPH, 2013).

As consequências diretas para o RN imediatas e/ou tardias, tais como a síndrome da angústia respiratória, enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, doença pulmonar

crônica, neuropatias ou alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e retinopatia da prematuridade repercutem em alto custo financeiro às maternidades e, ao longo de suas vidas, com comprometimento econômico, emocional e psicossocial no âmbito familiar, da comunidade e do sistema de saúde (MARLOW et al., 2005; RUGOLO et al., 2005; BEHRMAN & BUTLER, 2007; SAIGAL & DOYLE, 2008; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013). Também apresentam risco aumentado de doença cardiovascular e diabetes tipo 2 no decorrer da vida (HOFMAN et al., 2004; BEHRMAN E BUTLER, 2007; HOVI et al., 2007; INGELFINGER, 2007; EICHENWALD e STARK, 2008; KAIJSER et al., 2009; LAWN et al., 2014).

Ressalta-se que a melhoria da qualidade do atendimento à gestante e ao RN no momento do nascimento seria a pedra fundamental nas políticas de saúde pública para redução dos índices alarmantes de morbimortalidade infantil (LAWN et al., 2005; LIU et al., 2012, WHO, 2012; REQUEJO et al., 2014). As possíveis intervenções que poderiam ser realizadas em diferentes momentos relacionados com a prevenção primária, secundária ou terciária sendo: (1) diretamente em todas as mulheres antes da concepção (como exemplo, o estímulo à escolaridade, adequação nutricional, acesso à saúde); (2) durante toda gestação e na identificação dos fatores de risco e prematuridade anterior (orientações quanto ao trabalho exaustivo, uso de cigarro, controle de alimentação e saúde bucal, realização do pré-natal adequadamente); (3) no controle do trabalho de parto prematuro iniciado (investigação da etiologia, tratamento de infecções, uso de progesterona ou cerclagem do colo uterino) e para benefício dos desfechos precoces ou tardios do nascimento prematuro (corticoterapia materna, uso de surfactante, adequação de oxigenioterapia, transporte neonatal adequado e outros) (BEHRMAN & BUTLER, 2007; IAMS et al., 2008; WHO, 2012; BLENCOWE et al., 2013).

4.5 UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL – UTIN

A assistência ao RN ganha visibilidade na área da saúde como um prolongamento da obstetrícia. Inicialmente, com a necessidade de unidades para atendimento ao RN e de manutenção e restauração das condições de vitalidade do RN, além da prevenção de infecções e a diminuição da morbimortalidade.

Com a preocupação inicial de garantir a sobrevivência de bebês com dificuldade de adaptação à vida extrauterina, uma nova área de conhecimento em saúde surge: a Neonatologia. E assim justificando os investimentos econômicos e sociais visando à redução da mortalidade infantil.

Aos poucos, a preocupação antes exclusiva com a sobrevivência foi se expandindo de modo a considerar não somente os aspectos biológicos e mensuráveis, mas também a qualidade de vida. Ocorreram transformações no processo de trabalho dessa nova área, visando não só atender à necessidade social de diminuição da morbimortalidade, mas também, assegurar uma sobrevida de melhor qualidade à mãe e ao neonato.

A UTIN configura-se como um lócus de produção de saber e constitui-se em ambiente terapêutico apropriado para tratamento de recém-nascidos de risco, sendo considerada de alta complexidade (COSTA, 2009).

A UTIN é um setor com extrema demanda, principalmente psicológica para os profissionais que ali laboram. Além das demandas que os RN apresentam por estarem gravemente enfermos, existe também a demanda familiar, uma vez que o percurso mais esperado de uma gestação é a saúde, e não a doença ou a separação causada pela internação desses RN.

A incorporação de novas tecnologias, a necessidade de recursos humanos com diferentes categorias profissionais, a presença cada vez mais frequente dos pais e o cuidado de bebês cada vez menores já fazem parte de uma realidade que exige uma busca incansável por conhecimentos e práticas diferenciadas.

A equipe multidisciplinar da UTIN aprende, todos os dias, com os prematuros e os recém-nascidos de risco, aliando em seus cuidados a delicada interface entre os aspectos técnicos e os afetivos necessários para administrar a terapia que promova não somente a sobrevida de bebês organicamente saudáveis, mas também o seu desenvolvimento neurológico e a sua integração ao convívio familiar.

Nesse cenário, a fragilidade desses RN, a crescente implementação de procedimentos de alto risco e a baixa tolerância a erros de medicamentos são fatos que alimentam diariamente as preocupações dos profissionais que atuam na UTIN.

4.6 ERROS E EVENTOS ADVERSOS NO MANEJO E ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS

No primeiro semestre de 2017, a OMS lançou uma iniciativa para reduzir pela metade o número de problemas evitáveis provocados por erros no uso de medicamentos, meta a ser alcançada até 2022.

Dados acerca dos erros de medicação são alarmantes nos Estados Unidos (EUA), com os equívocos na prescrição e consumo de remédios causando pelo menos uma morte por dia,

além de prejudicar a saúde de 1,3 milhão de pessoas por ano (ONUBR, 2017). Estudos realizados nos últimos anos têm evidenciado a presença de diversos erros nos sistemas de medicação, estimando-se que 5% dos pacientes hospitalizados sofrem um EAM, Watcher (2013).

A resolução dos danos relacionados aos eventos adversos sofridos por pacientes sob assistência à saúde demanda tempo e dinheiro das instituições de saúde. No Brasil, esses valores ainda não são bem conhecidos devido à inexistência de base de dados com histórico nacional. Em 2017, a OMS estimou o custo global associado aos erros de medicação em 42 milhões de dólares por ano ou quase 1% do total das despesas de saúde (ONUBR, 2017).

Os erros de medicamentos, quando investigados, demonstram que são consequência de inúmeros fatores, relacionados a questões individuais como falta de atenção, lapsos de memória, deficiências da formação acadêmica, inexperiência, entre outros, mas também com falhas sistêmicas, como por exemplo, problemas no ambiente (iluminação, nível de barulho, interrupções frequentes), falta ou falha no treinamento, falta de profissionais, falha na comunicação, problemas nas políticas e procedimentos ou mesmo produtos inadequados utilizados na medicação do paciente (ANVISA, 2001).

Dessa forma, um mesmo fator pode provocar diversos erros e, quando um sistema falha, entende-se que vários erros ocorreram de forma simultânea ou relacionados entre si, resultando em acidente (SANTOS, 2010).

No ambiente da UTIN, a ocorrência destes eventos é maximizada por conta de especificidades do RN, aliada a ampla dependência da tecnologia e dos medicamentos (LEHMANN, 2005). Os erros de medicação têm oito vezes mais chances de ocorrer em UTIN do que nos demais pacientes internados (STAVROUDIS *et al.*, 2010; GRAY, 2004).

Os prematuros com menos de 30 semanas de gestação e menos de 1500g são os mais propensos aos eventos adversos, provavelmente porque estão gravemente enfermos e, por isso, precisam de um número maior de intervenções para sua recuperação, bem como permanecem mais tempo internados (SAMRA, 2011; LERNER *et al.*, 2008, GRAY, 2004).

Lerner *et al.* (2007) analisou os dados de uma coorte retrospectivo em uma UTIN do Rio de Janeiro a partir de 73 prontuários de RN admitidos no período de três meses. Foram observados 95 registros de eventos adversos, em que os erros de medicamentos representaram 84,2% dos eventos registrados. Neste trabalho, os resultados apontaram que a ocorrência de erros foi significativamente maior durante o dia do que durante o turno da noite (64% versus 34%).

Na literatura internacional, pesquisadores holandeses em 2007 realizaram uma revisão sistemática sobre as características do sistema de notificação de incidentes na UTIN em relação ao tipo, etiologia, resultados e prevenção dos incidentes. Apontando que as taxas de erros eram maiores em instituições com sistemas de notificação voluntária em comparação aos estudos de notificação obrigatória (13-14,7 por 1000 pacientes de UTI/dia versus 0,97 por 1000 pacientes de UTI/dia) (SNIJDERS, 2007).

A taxa internacional de eventos adversos relacionados a medicamentos em UTIN é de 13 a 91 eventos/100 admissões na UTIN (SAMRA, 2011). Com uma maior exposição aos erros de medicamentos, os neonatos contam com fatores desfavoráveis nesse sentido: rápida mudança de peso corporal, já que as dosagens são calculadas por peso, subdesenvolvimento de sistemas que afetam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga, incapacidade de comunicar experiências negativas com o uso de medicamentos, além da inexistência de drogas pronto uso para esse tipo de população, sendo sempre necessário o fracionamento de medicamentos produzidos para população adulta em micro doses (STAVROUDIS *et al.*, 2010; SAMRA, 2011).

Buscando descrever os erros de medicamentos ocorridos dentro de uma UTIN e avaliar o impacto combinado da gestão de riscos/programa de educação feito por farmacêutico clínico sobre esses erros, um estudo inglês concluiu que 71% de todos os erros estavam associados a prescrições com poucas informações e 29% associados a problemas na administração, envolvendo medicamentos não checados, administrados incorretamente (via ou velocidade errada), atrasos maiores que duas horas. Após as intervenções, a ocorrência de erros caiu de 24,1 por 1000 pacientes/dia para 5,1 por 1000 pacientes/dia ($p < 0,001$) (SIMPSON, 2004).

Em um hospital na Argentina, um estudo transversal, que objetivou avaliar a prevalência e as características dos erros de medicamentos nos pacientes pediátricos e neonatais e mensurar o impacto das intervenções na redução dos erros de medicamentos, mostrou que a prevalência de erros foi significativamente menor na segunda fase, após as intervenções (7,3% x 11,4% - diferença de risco de - 4,1%; $p < 0,05$; OR: 0,61). As intervenções incluíram a incorporação de uma cultura de segurança positiva, sem uma gestão punitiva dos erros, interação com farmacêuticos e recomendações específicas (*checklist*) de prescrição e administração de drogas. Em ambas as fases do estudo, os erros mais comuns foram os de omissão de horário na prescrição e a não-administração do medicamento. Os fatores de maior risco para ocorrências de erros incluíram a idade < 2 meses (OR 6,43) e o horário noturno das 21 às 6:59h (OR 3,06) (OTERO, 2008).

A relação do erro de medicamento pode ser estabelecida pela falta de uniformidade nos sistemas de medicações da UTIN, doses que variam muito de acordo com o peso, idade gestacional, idade corrigida e diferentes padrões de dose para o mesmo medicamento. Chappell em seu estudo (2004) concluiu que 31% das prescrições continham doses inferiores a 1/10 do conteúdo do frasco, criando assim um risco de overdose de 10 vezes a partir de um único frasco, e 4,8% das prescrições eram de doses inferiores a 1/100 do conteúdo do frasco, equivalendo a 2,4% das doses.

A mortalidade associada aos EAM ainda não está muito bem documentada na literatura. Não existem dados nacionais a esse respeito. Esqué *et al* (2015) estimaram que a probabilidade de sequelas permanentes e mortes de pacientes em UTIN, provocadas por eventos adversos é de 0,6%.

A partir das pesquisas acima, percebe-se que a fase de prescrição e administração segue sendo as mais frequentes envolvidas com erros de medicamentos, seguido pelo preparo. Esses dados reforçam a importância da implantação da Central de Mistura Intravenosa, uma vez que o farmacêutico revisaria as prescrições e o preparo, ocorrendo em lugar devidamente preparado para tal, além de liberar ao enfermeiro mais horas de trabalho para se dedicar também a administração dos medicamentos com maior cautela, e, com isso, criaríamos barreiras para concretização de um evento adverso relacionado ao uso de medicamentos.

5 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

5.1 Histórico

O SUS é um sistema de saúde que objetiva garantir direito universal à saúde para todos os cidadãos brasileiros. Isso o torna um grande consumidor de tecnologias em saúde e, ao mesmo tempo, um alvo atraente para os vários interessados na incorporação de tecnologias emergentes, como as indústrias farmacêuticas e os grandes laboratórios.

Historicamente é comum que tecnologias usualmente utilizadas em países desenvolvidos sejam incorporadas em países em desenvolvimento sem uma avaliação formal e robusta do seu benefício clínico em situações reais (efetividade) e segurança. O fato de incorporar tecnologias sem considerar evidências disponíveis pode acarretar riscos para os usuários e comprometer a sustentabilidade do sistema. Além disso, muitas vezes, esta incorporação se dá a partir de decisões judiciais que obrigam o sistema a fornecer tecnologias que ainda não têm efetividade e segurança comprovadas, trazendo riscos à saúde e impactando negativamente as previsões orçamentárias do sistema (PNGTS, 2010).

Desse modo, para garantir o acesso universal à saúde e a sustentabilidade do sistema, se fez necessário uma política de gestão eficiente e um fluxo de incorporação de tecnologias que fosse transparente e regulamentado por lei. Em 2009 foi criada a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) que, de acordo com o Ministério da Saúde, é um instrumento orientador de aprimoramento da capacidade regulatória do Estado e tem como objetivo principal maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os menores custos, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras em condições de equidade.

A PNGTS prevê o desenvolvimento de metodologias para a avaliação das consequências financeiras globais com a adoção, exclusão ou alteração de uma tecnologia em saúde e prevê critérios para incorporar tecnologias que respondam às necessidades de saúde estabelecidas com base no perfil epidemiológico da população.

Uma das mudanças mais relevantes para dispor um fluxo transparente na incorporação de tecnologias no SUS foi a publicação da Lei nº 12.401, que prevê o emprego de estudos de eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade para a incorporação tecnológica no SUS. Essa Lei também estabeleceu outro grande marco, que foi a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que é responsável por avaliar, com base em evidências científicas, as solicitações de incorporação tecnológica com foco nas reais necessidades em gestão e saúde.

A Portaria nº 2.510/GM de dezembro de 2005 conceitua Tecnologias em Saúde (TS) como medicamentos, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de suporte, e programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

5.2 Conceito

A Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS) é o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos e ambientais envolvidos em sua utilização (PNGTS, 2010).

Neste sentido, consiste em um estudo sobre a evidência científica disponível sobre a tecnologia em saúde de interesse. Essas evidências podem ser oriundas de várias fontes: estudos científicos já publicados, relatórios, dados coletados em instituições de saúde, inquéritos e/ou entrevistas ou até mesmo das informações técnicas procedentes do fabricante.

A ATS visa compreender se uma determinada TS é efetiva e segura, se a incorporação desta TS é atraente sob a perspectiva econômica e se há alguma particularidade relacionada à questão logística, ética e legal para sua incorporação. Sendo assim, o objetivo da ATS consiste em nortear cientificamente os gestores da área de saúde (secretários, ministros, gestores locais, profissionais de saúde) na redução das incertezas na tomada de decisão, considerando a limitação dos recursos disponíveis (PNGTS, 2010).

Os estudos de ATS possuem vários domínios que demandam uma equipe multidisciplinar para contemplar as diversas áreas. Os conhecimentos específicos são essenciais para analisar questões de segurança, eficácia, efetividade, custos, aspectos logísticos e respectivos impactos na saúde (BRASIL, 2013). Além disso, a ATS conecta três áreas importantes: pesquisa, política e gestão.

As inovações tecnológicas lançadas e divulgadas no mercado nem sempre são tão efetivas e seguras quando comparadas às TS já utilizadas nos cuidados em saúde. Além disso, muito frequentemente, as novas TS oferecidas no mercado possuem um perfil de segurança inferior ao já adotado, o que põe em questionamento sua adoção em larga escala, especialmente em sistemas de saúde universais, como acontece no Brasil.

Desse modo, fica evidente que, em um cenário com recursos finitos, a ATS pode ser uma ferramenta fundamental para os tomadores de decisão optarem por quais seriam as tecnologias que, embora mantenham o mesmo investimento, sejam capazes de maximizar seus benefícios. Neste sentido, a ATS se mostra essencial pelo seu impacto potencial na sustentabilidade do sistema de saúde, particularmente no SUS (PNGTS, 2010).

Os objetivos da ATS são:

1. Embasar tomadas de decisão na incorporação/desincorporação da tecnologia em sistemas de saúde, serviços de saúde, hospitais e planos de saúde.
2. Orientar profissionais de saúde sobre o uso apropriado da tecnologia, incluindo posologia, grupos específicos de pacientes que poderão se beneficiar, entre outros aspectos da conduta terapêutica.
3. Auxiliar na elaboração de diretrizes clínicas, guias de segurança ao paciente e melhorias na qualidade da atenção à saúde.
4. Antecipar inovações tecnológicas que possam ser relevantes num futuro próximo para os sistemas e outras instituições de saúde.

Este último objetivo ocorre a partir de estudos de monitoramento do horizonte tecnológico a fim de avaliar sucintamente, de forma antecipada, as tecnologias que tenham

impacto positivo nos sistemas de saúde, seja em termos de efetividade, segurança ou na redução de custos (CONITEC, 2014).

As recomendações devem ser amplamente disseminadas e devem estar em uma linguagem adequada ao público interessado, pois resulta em uma maior chance de adoção e implantação das recomendações.

Além da CONITEC são necessários outros esforços para disseminação da cultura de ATS no Brasil, e a PNGTS ressalta a importância da criação de redes entre pesquisa, política e gestão. Sendo assim, a REBRATS foi lançada em 2008 e vem promovendo ativamente a disseminação da ATS no Brasil por meio de oficinas, congressos, cursos e diretrizes metodológicas, além de ser o maior banco de dados sobre estudos de ATS em língua portuguesa.

As diretrizes metodológicas criadas pela REBRATS atuam como guias para a elaboração de estudos de ATS, garantindo a excelência destas pesquisas no Brasil. Além disso, temos a base de dados de estudos de ATS da REBRATS e, utilizando-se uma linguagem simples e acessível, como iniciativa internacional, existe a *Cochrane Summaries* e as bases de dados do *Center for Reviews and Dissemination*.

Este estudo se apoia na Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação de Equipamentos Médico – Assistenciais (EMA), que recomenda levantar informações e avaliá-las diante dos seguintes domínios: clínico, admissibilidade, técnico, operacional, econômico e da inovação (BRASIL, 2011).

Desse modo, considerando que a diretriz é estruturada de forma a possibilitar o desenvolvimento do estudo de avaliação a partir de qualquer um dos seus domínios, optamos nessa pesquisa em trabalhar com o domínio econômico.

5.3 Análises Econômicas

Quando é definido que a nova tecnologia é segura e tem um benefício clínico significativo, o próximo passo é a avaliação sob o ponto de vista econômico. Toda inovação tecnológica lançada no mercado, independente da área, tem por objetivo superar as funcionalidades e apresentar novidades em relação à tecnologia antecessora. Entretanto, essa inovação vem acrescida de um custo adicional, geralmente bastante significativo.

O domínio econômico apoia o processo de decisão para a incorporação de EMA por meio de um processo pelo qual os custos de programas, alternativas ou opções são comparados com as consequências, em termos de melhora da saúde ou de economia de recursos. É também conhecida como estudo de rentabilidade. Engloba uma família de

técnicas, incluindo análise de custo-efetividade, análise de custo benefício, análise de custo minimização e análise de custo-utilidade (BRASIL, 2013).

Ao desenvolver uma avaliação econômica, é de fundamental importância definir a perspectiva ou ponto de vista a ser avaliado, pois a escolha da perspectiva definirá quais custos deverão ser incluídos na análise de custo-efetividade. Ou seja, durante o processo de incorporação de EMA, as questões econômicas poderão ser analisadas do ponto de vista do paciente, do provedor da saúde (profissionais da saúde, EAS), do financiador, pagador da saúde (governo, sistemas de saúde pública ou privada) e/ou da sociedade (BRASIL, 2013). Nesta pesquisa utilizaremos a perspectiva do SUS, que abrange desde o simples atendimento ambulatorial até o transplante de órgãos, garantindo acesso integral, universal e gratuito para toda a população, o que, para os gestores do SUS, permite que os custos e benefícios sejam analisados em toda cadeia de utilização do sistema de saúde, desde o nível primário aos serviços mais complexos em que todos os grupos da sociedade estarão inseridos.

As análises econômicas são um tipo de método integrativo realizadas na ATS. Uma análise econômica completa usualmente mensurará dois parâmetros principais – custo e os benefícios – e terá como premissa fundamental a noção de que os recursos são finitos.

Embora as análises econômicas sejam tratadas como estudos independentes, é crucial lembrar que, quando realizadas no contexto da saúde, dependem, indiscutivelmente, de parâmetros, estimativa e valores dos custos obtidos por meio de base de dados, estudos primários, revisões sistemáticas e meta análises. Portanto, do ponto de vista técnico, uma avaliação econômica é potencialmente mais integrativa do que uma revisão sistemática com meta análise (GOODMAN, 2014).

Existem diferentes tipos de análises econômicas realizadas na ATS: impacto orçamentário, custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. Enquanto o uso dos recursos é sempre mensurado em unidades monetárias, as formas de mensuração das consequências das tecnologias ou intervenções em saúde diferem. A ACE é a análise mais comumente utilizada nas ATS, que permite comparar diferentes tecnologias em saúde, desde que possam ser avaliadas com o mesmo desfecho.

5.4 Análise de custo-efetividade

O conceito de Análise Custo-Efetividade (ACE) na saúde surgiu em países desenvolvidos, no final dos anos 70 (SECOLI et al., 2005). É considerado um processo que visa determinar, de forma sistemática e objetiva, a relação entre os custos e os benefícios decorrentes de intervenções que pretendem ser incorporadas. Os estudos de ACE também

podem ser entendidos como um instrumento de análise de valor das intervenções em saúde, uma vez que o método busca preencher uma lacuna existente entre as preferências e a ciência (MORAZ et al., 2015).

As ACEs permitem esclarecer o espaço existente entre a subjetividade e a objetividade. De um lado a subjetividade é representada pela preferência que o indivíduo ou a sociedade apresenta diante de duas opções excludentes entre si. De outro, encontra-se a objetividade e a reprodutibilidade da ciência, considerando que o custo de uma nova tecnologia precisa ser gerenciado (SECOLI et al., 2005).

Na avaliação de custo-efetividade, os custos são confrontados com os desfechos clínicos na intenção de entender o impacto de diferentes alternativas, identificando as com melhores efeitos do tratamento, em geral, em troca de um custo menor. Portanto, uma característica importante é que os estudos de ACE são sempre comparativos e explícitos e se destinam a nortear os tomadores de decisão para selecionar a opção mais oportuna dentro do contexto avaliado para atingir a eficiência (SECOLI et al., 2005).

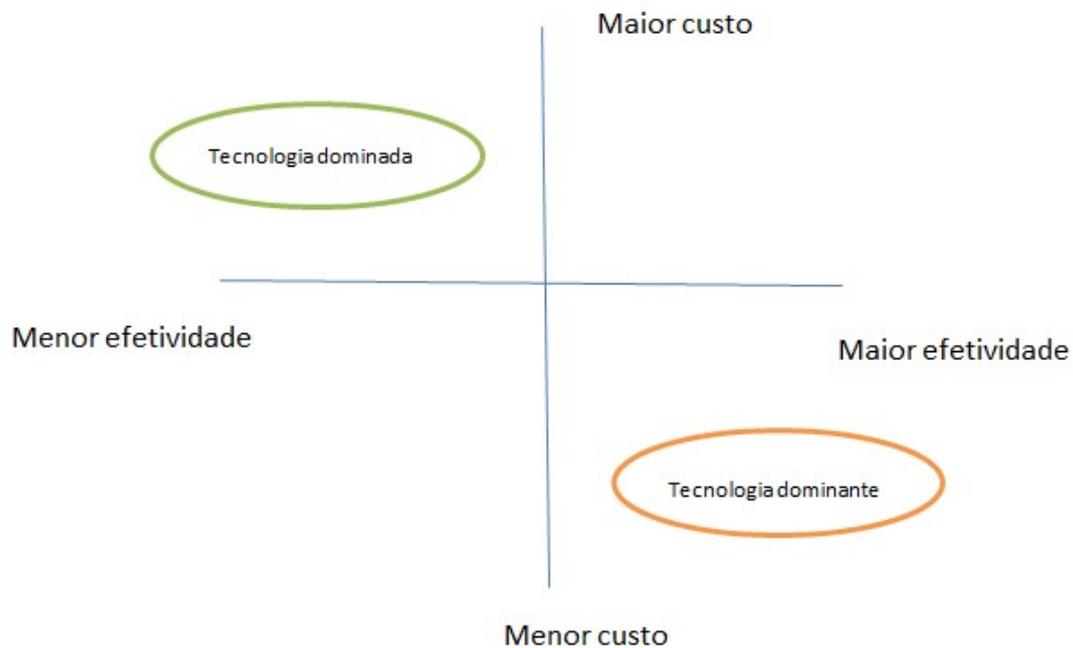
A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), isto é, a diferença nos custos dividida pela diferença no efeito em saúde é a medida mais utilizada para expressar os resultados da ACE e é representada pela equação:

RCEI =

$$\frac{\text{Custo (Tecnologia Nova)} - \text{Custo (Tecnologia Tradicional)}}{\text{Benefício Clínico (Tecnologia Nova)} - \text{Benefício Clínico (Tecnologia Tradicional)}}$$

O resultado desta equação permite observar alguns padrões de conclusão, que podem ser representados por meio do plano de custo efetividade:

Figura 1 – Modelo adaptado do Plano de Custo Efetividade



Fonte: Curso Introdutório de Avaliação de Tecnologias em Saúde para Gestores do SUS, 2016.

O limiar de custo-efetividade é um valor monetário que representa o teto máximo onde a razão de custo-efetividade da tecnologia pode ser assumida como custo efetivo em um dado contexto (BRASIL, 2008).

No Brasil e em diversos países não há um limiar de custo-efetividade definido. Apesar de a OMS recomendar a adoção desse limiar de 1 a 3 vezes o valor do PIB *per capita*, há controvérsias, visto que em países de menor renda, a realidade é bem diferente e os valores variam drasticamente.

De forma geral, nas avaliações econômicas, as teorias matemática, estatística e econômica são unificadas em modelos matemáticos que representam um estudo sistemático dos fenômenos clínicos e econômicos, utilizando os dados observados. O modelo pode ser interpretado como uma representação aproximada da realidade que, aplicada ao contexto da saúde, tenta reproduzir o curso natural da doença e os custos associados à manutenção da saúde.

Neste contexto, modelo de decisão é qualquer estrutura matemática que se propõe a representar desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados. Os modelos de decisão procuram representar a complexidade do mundo real de

forma mais compreensível, simplificando a análise de problemas complexos (SOÁREZ, SOARES, NOVAES, 2014).

Consideramos a árvore de decisão o modelo mais adequado para ser utilizado nesta pesquisa por conseguir representar problemas clínicos que apresentam relações diretas com desfechos de curta duração, além de ser a forma mais simples dos modelos de decisão usados rotineiramente e de ser valorizada pela sua transparência e excelente capacidade de descrever as opções alternativas (PETROU e GRAY, 2011).

A árvore de decisão é uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos vários eventos que estão sendo modelados e os valores dos desfechos que existem no final de cada percurso (ROBERTS e SONNENBERG, 2003).

A estrutura da árvore de decisão é composta de nós, ramos e desfechos. Existem três tipos de nós: nó de decisão, nó de chance e nó terminal. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica a decisão fundamental que está sendo considerada, de incorporação de uma tecnologia. Este tipo de nó é seguido por um nó de chance, representado por um círculo, que descreve os vários eventos subsequentes. Cada desfecho possível é associado à sua probabilidade de ocorrência. O nó terminal é representado por um triângulo, indica o valor esperado de um determinado desfecho em saúde (HADIXX, TEUTSCH, CORSO, 2002).

Por convenção, uma árvore de decisão é construída da esquerda para a direita. Ela inicia com o nó de decisão na extrema esquerda e continua com os nós de chance, que acompanha os eventos na sequência de ocorrência e finaliza na extrema direita com o nó terminal ao final daquela sequência de eventos e representa o desfecho. A soma de todas as probabilidades em um nó de chance deve ser sempre igual a 1. Logo, em cada nó de chance, todos os ramos devem ser mutuamente exclusivos e coletivamente exaustivos. Isso significa que todos os desfechos devem estar incluídos, mas um indivíduo só pode estar em um ramo de cada um dos nós (ROBERTS & SONNENBERG, 2003).

Por último, a análise da árvore de decisão fornece o valor esperado do desfecho de cada estratégia modelada. O processo de cálculo do valor esperado é conhecido do “*averaging out and folding back*” (calcular a média e enrolar para trás). Também é conhecida como “*roll back*”, representando o cálculo de média que ocorre em cada nó de chance e o enrolamento simultâneo que ocorre de todos os ramos sucessivos até que a comparação entre as duas estratégias seja feita no nó de decisão original (BRIGGS, CLAXTON e SCULPHER, 2007).

Os dados utilizados para construir as estimativas dos parâmetros do modelo (efetividade) podem ser extremamente variados e obtidos de diversas fontes: ensaios clínicos,

estudos observacionais, bases de dados administrativos, série de casos, opinião de especialistas e/ou análises secundárias (como revisões sistemáticas, meta-análises) (SOÁREZ, SORES, NOVAES, 2014). Usualmente, há necessidade de combinar diversas fontes de informação para alimentar o modelo, e o pesquisador precisa ter a capacidade de avaliar a qualidade dos dados obtidos e discutir explicitamente as limitações encontradas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os tipos de modelos mais comuns na ATS são: os modelos de árvore de decisão e cadeia de Markov. Os métodos baseados na árvore de decisão são relativamente simples e refletem uma sequência linear de eventos pouco complexos.

Em casos de representação de modelos mais complexos com eventos recorrentes, suas transições e características da doença são empregados os modelos de Markov.

6 O CASO-BASE

A seguir, a descrição e a caracterização de cada um dos cenários do caso-base considerados nesse estudo.

6.1 Cenário alternativo

Pode ser concebido como uma “Central de Mistura Intravenosa” onde medicamentos injetáveis são preparados. É supervisionado por um farmacêutico dentro da Farmácia Hospitalar, e as doses são dispensadas unitariamente, utilizando, inclusive, equipamentos e *softwares* para tal.

Acreditamos que tal prática, além de reduzir a sobrecarga gerada pelo aumento crescente da complexidade da terapia medicamentosa, maximiza a segurança no sentido de minimizar o risco de contaminação, além de otimizar o fluxo de trabalho e os custos gerados por conta de desperdícios desnecessários.

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), a Farmácia Hospitalar seria uma unidade clínica, administrativa e econômica, dirigida por farmacêutico, ligada hierarquicamente à direção do hospital ou serviço de saúde e integrada funcionalmente com as demais unidades administrativas e de assistência ao paciente.

Desenvolve atividades clínicas e relacionadas à gestão, demanda elevados valores orçamentários e, por isso, o farmacêutico hospitalar assume as atividades gerenciais para contribuir com a eficiência administrativa e, conseqüentemente, com a redução dos custos. Por outro lado, também contribui no processo de cuidado à saúde, por meio da prestação de

assistência ao paciente com qualidade, que vise ao uso seguro e racional de medicamentos, conforme preconiza a Política Nacional de Medicamentos, regulamentada pela Portaria nº 3.916/98, do Ministério da Saúde.

Recentemente, em 2010, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 4.283, que estabeleceu diretrizes e estratégias, objetivando organizar, fortalecer e aprimorar as ações da assistência farmacêutica em hospitais, tendo como eixos estruturantes a segurança e a promoção do uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde. Esta Portaria reconhece como áreas de atuação da Farmácia Hospitalar: a gestão, a distribuição e dispensação de medicamentos e produtos para a saúde, a manipulação e a unitarização de medicamentos, bem como o cuidado ao paciente, a informação sobre medicamentos e outras tecnologias em saúde e, inclusive, as atividades de ensino e pesquisa e educação continuada.

As atribuições do farmacêutico hospitalar no Brasil são definidas pela Resolução do CFF nº 492 de 26 de novembro de 2008, que regulamenta o exercício profissional nos serviços de atendimento pré-hospitalar, na farmácia hospitalar e em outros serviços de saúde, de natureza pública ou privada no Brasil.

Além de exigir a integração da equipe multidisciplinar, atua na manipulação de fármacos, que deve seguir os princípios das Boas Práticas de Manipulação em Farmácia, conforme RDC Anvisa nº 67/2007. O objetivo da manipulação de fórmulas magistrais, oficinais e parenterais é proporcionar medicamentos com segurança e qualidade, adaptados à necessidade da população atendida, além de desenvolver fórmulas de medicamentos e produtos de interesse estratégico ou mesmo econômico. Possibilita o fracionamento e diluição dos medicamentos elaborados pela indústria farmacêutica, a fim de racionalizar sua utilização e distribuição e ainda preparar ou diluir germicidas necessários para realização de antisepsia, limpeza, desinfecção e esterilização.

Segundo a resolução, RDC Anvisa nº 67/2007, para realizar atividades de manipulação, a farmácia deve dispor de áreas para as atividades administrativas, de armazenamento, controle de qualidade e dispensação e salas exclusivas para a pesagem e para a manipulação propriamente dita.

Muitas vezes, para hospitais de pequeno porte, não é viável manter um serviço de preparo, sendo permitida a contratação de terceiros (neste caso, a empresa contratada deverá atender aos requisitos da resolução). No Brasil, grande parcela da rede privada tem investido na Central de Mistura Intravenosa, frente aos resultados positivos no que se refere à redução de erros de medicamentos. Infelizmente, para rede pública de saúde, o custo de implementação da Central de Mistura Intravenosa tem afastado essa iniciativa. O Instituto

Fernandes Figueira (IFF) tem se organizado e investido na implementação dessa tecnologia. No momento, ainda não atende à demanda de medicamentos endovenosos de todo hospital, porém atende boa parte da UTIN.

6.2 Central de Mistura Intravenosa – Requisitos Estruturais

A ANVISA com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007, regulamenta tecnicamente os requisitos mínimos exigidos para o exercício da preparação de medicamentos injetáveis, instituindo as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia. Essa mesma resolução regulamenta a implantação de Central de Misturas Intravenosas, onde se realiza a manipulação ou somente a reconstituição, diluição ou fracionamento do medicamento estéril a partir do produto industrializado. Assim, para a descrição dos requisitos estruturais, busquei apoio na Resolução da ANVISA nº 67/2007 como referência dos itens de 6.2.1 até 6.2.11.

6.2.1 Área Física

A farmácia de manipulação deve possuir, no mínimo: área ou sala para as atividades administrativas; área ou sala de armazenamento; área ou sala de controle de qualidade; sala ou local de pesagem de matérias-primas; sala de preparo; área de dispensação; vestiário; sala de paramentação; sanitários; área ou local para lavagem de utensílios e materiais de embalagem; depósito de material de limpeza.

A farmácia que somente realiza reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas deve atender às disposições dos seguintes itens, no que couber, além das áreas comuns: sala de limpeza, higienização e esterilização; sala ou local de pesagem; sala de preparo e envase exclusiva; área para revisão; área para quarentena, rotulagem e embalagem; sala de paramentação específica (antecâmara).

Os ambientes são protegidos contra a entrada de aves, animais, insetos, roedores e poeiras e devem possuir superfícies internas (pisos, paredes e teto) lisas e impermeáveis, sem rachaduras, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis. Os ralos devem ser sifonados e fechados, e nas áreas de preparo, limpeza e higienização não podem existir ralos.

A temperatura e a umidade relativa devem ser controladas diariamente para que não haja deterioração dos produtos farmacêuticos e dos produtos para saúde.

Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e suficientes para o número de funcionários. Os sanitários não têm comunicação direta com as áreas de preparo e

armazenamento. O acesso às salas de limpeza, higienização e esterilização; pesagem; preparo e envase devem ser realizadas por meio de antecâmara.

6.2.2 Especificações da área física de preparo

A área física deve ser localizada, projetada, construída ou adaptada, com uma infraestrutura adequada às atividades a serem desenvolvidas. A sala destinada ao preparo e envase de preparações estéreis deve ser independente e exclusiva.

A área de preparo das misturas intravenosas é dotada de filtros de ar para retenção de partículas e micro-organismos, garantindo os níveis recomendados – Grau B (100 partículas/ pé cúbico de ar) ou sob fluxo laminar, Grau B (100 partículas/ pé cúbico de ar), em área Grau C (10.000 partículas/ pé cúbico de ar) e possui pressão positiva em relação às salas adjacentes.

A sala destinada à limpeza e higienização dos produtos farmacêuticos, produtos para saúde e materiais de embalagem utilizada no preparo das misturas intravenosas deve possuir classificação Grau D (100.000 partículas/ pé cúbico ar).

A sala deve ser contígua à área de preparo e dotada de passagem de dupla porta para a entrada de material em condição de segurança. Nas áreas de preparo, todas as superfícies devem ser revestidas de material resistente aos agentes sanitizantes, lisas e impermeáveis para evitar acúmulo de partículas e microrganismos, possuindo cantos arredondados.

A sala de paramentação deve possuir câmaras fechadas, onde as portas apresentem dispositivos de segurança que impeçam a abertura simultânea das mesmas, e apresentar pressão inferior à da sala de preparo e superior à área externa.

6.2.3 Área física do armazenamento de medicamentos e produtos para saúde

A área de armazenamento tem capacidade suficiente para assegurar a estocagem ordenada das diversas categorias de produtos farmacêuticos, produtos para saúde e materiais de embalagem. Todos os materiais serão armazenados sob condições apropriadas, de forma ordenada, para que possam ser feitas a separação dos lotes e a rotação do estoque, obedecendo à regra: primeiro que entra, primeiro que sai. Os materiais de limpeza são armazenados separadamente.

6.2.4 Higiene e Vestuário

Na área de pesagem e salas de preparo não é permitido o uso de cosméticos, joias ou quaisquer objetos de adorno de uso pessoal. Não é permitido conversar, fumar, comer, beber,

mascar, manter plantas, alimentos, medicamentos e objetos pessoais nas salas de pesagem e preparo.

Os funcionários envolvidos no preparo devem estar adequadamente paramentados, utilizando Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), para assegurar a sua proteção e a do produto contra contaminação, devendo ser feita a colocação e troca dos EPIs sempre que necessária.

Os manipuladores de produtos estéreis devem atender a um alto nível de higiene e particularmente devem ser instruídos a lavar corretamente as mãos e antebraços, com escovação das unhas, utilizando antisséptico padronizado, antes de entrar na área de preparo. Os funcionários envolvidos na manipulação de preparações estéreis devem estar adequadamente uniformizados para assegurar a proteção da preparação contra a contaminação.

Os uniformes e calçados utilizados nas áreas classificadas devem cobrir completamente o corpo, constituindo barreira à liberação de partículas provenientes da respiração, tosse, espirro, suor, pele e cabelo.

6.2.5 Limpeza e Sanitização

Os produtos usados na limpeza e sanitização não devem contaminar com substâncias tóxicas, químicas, voláteis e corrosivas as instalações e os equipamentos de preparação. A limpeza deve ser efetuada com registros dos procedimentos de limpeza.

O lixo e resíduos da manipulação devem ser depositados em recipientes tampados, identificados e ser esvaziados fora da área de preparo, com descarte apropriado, de acordo com a legislação vigente.

6.2.6 Área de Dispensação

A área de dispensação do setor de preparo possui espaço e condições suficientes para as atividades de inspeção final e acondicionamento das misturas intravenosas para o transporte.

6.2.7 Controle do Processo de Preparação

O controle do processo de preparação é efetivado a partir da avaliação farmacêutica da prescrição, controle microbiológico do processo e do processo de manipulação.

A avaliação farmacêutica de cada prescrição, quanto à concentração, viabilidade e compatibilidade físico-química e farmacológica dos componentes, dose e via de administração deve ser feita antes do início da manipulação. Com base nos dados da

prescrição, devem ser realizados e registrados os cálculos necessários para o preparo da formulação (peso, parâmetros dos componentes etc.).

Para o controle microbiológico, é necessária a validação e monitoração do controle ambiental e de funcionários, para garantir a qualidade microbiológica da área de manipulação. Complementando também com validação e verificação do cumprimento do procedimento de lavagem das mãos e antebraços e procedimentos de limpeza e desinfecção das áreas, instalações, equipamentos e materiais empregados no preparo das misturas intravenosas.

A realização dos testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas fica dispensada de toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis, com prazo de utilização de 48 horas.

No processo de preparo devem existir procedimentos operacionais escritos para todas as etapas. Todas as superfícies de trabalho e os equipamentos da área de preparo devem ser limpos e desinfetados antes e após cada manipulação. Devem-se efetuar registros das operações de limpeza e desinfecção dos equipamentos empregados na manipulação.

As salas de preparo devem ser mantidas com temperatura e umidade compatíveis com as substâncias/matérias-primas armazenadas/manipuladas. As condições de temperatura e umidade devem ser definidas, monitoradas e registradas.

O transporte dos materiais limpos e desinfetados para a sala de preparo acontece através de câmara com dupla porta (*pass-through*). Todo pessoal envolvido no processo de preparação das misturas intravenosas deverá proceder à lavagem das mãos e antebraços e escovação das unhas, com antisséptico apropriado antes do início de qualquer atividade na área de manipulação.

O envasamento das misturas intravenosas deve ser feito em recipiente adequado e que garanta a estabilidade físico-química e microbiológica das misturas intravenosas.

6.2.8 Rotulagem e Embalagem

As formulações preparadas devem ser rotuladas e embaladas de forma adequada, seguindo as condições de armazenagem do fabricante. Todo produto estéril, obtido após preparo destinado à utilização em serviços de saúde, deve conter rótulo com as seguintes informações: nome completo do paciente, quarto/leito e registro hospitalar (se for o caso), composição qualitativa e quantitativa dos produtos e/ou nomes das especialidades farmacêuticas que compõem a manipulação, volume total, velocidade da infusão, via de acesso, data e hora do preparo, número sequencial de controle e condições de temperatura

para conservação e transporte, nome e CRF do farmacêutico responsável e identificação de quem preparou a manipulação.

A determinação do prazo de validade deve ser baseada na avaliação físico-química das drogas e considerações sobre a sua estabilidade. As fontes de informações sobre a estabilidade físico-química das drogas são obtidas em compêndios oficiais, pesquisas publicadas e as recomendações dos fabricantes.

6.2.9 Recursos Humanos e Organização

A farmácia deve ter um organograma que demonstre possuir estrutura organizacional e de pessoal suficiente para garantir que o produto por ela preparado esteja de acordo com os requisitos do Regulamento Técnico.

O Responsável pelo preparo, inclusive pela avaliação das prescrições, é o farmacêutico, com registro no seu respectivo Conselho Regional de Farmácia. Todo o pessoal envolvido nas atividades da farmácia deve estar incluído em um programa de treinamento.

Serão necessários 02 farmacêuticos, 02 auxiliares de farmácia e 01 auxiliar de serviços gerais.

6.2.10 Requisitos Materiais - Equipamentos e Mobiliários

Os equipamentos devem ser instalados e localizados de forma a facilitar a manutenção e mantidos de forma adequada às suas operações, minimizando os riscos de erro e contaminação, permitindo efetiva limpeza. Os equipamentos devem ser validados, periodicamente verificados e calibrados no mínimo uma vez ao ano, conforme procedimentos e especificações escritas, e devidamente registrados.

Todos os equipamentos devem ser submetidos à manutenção preventiva, de acordo com um programa formal e corretivo, quando necessário, obedecendo a procedimentos operacionais escritos com base nas especificações dos manuais dos fabricantes.

O mobiliário será o mínimo e estritamente necessário ao trabalho desenvolvido, constituído de material liso, impermeável, resistente e de fácil limpeza. Dos materiais necessários, incluem-se: produtos farmacêuticos, produtos para saúde, materiais de embalagem e germicidas (antissépticos e desinfetantes) empregados no processo de preparação das misturas intravenosas.

6.2.11 Água

A água utilizada na preparação de estéreis pode ser obtida no próprio estabelecimento, por destilação ou por osmose reversa, obedecendo às características farmacopeias de água para injetáveis. Água para injetáveis é o insumo utilizado na preparação de medicamentos para administração parenteral, como veículo ou na dissolução ou diluição de substâncias ou de preparações.

Essa água apresenta as seguintes características físicas: líquido límpido, incolor, insípido e inodoro (BRASIL, 2010). Em casos excepcionais, quando o consumo de água não justificar a instalação de sistema de produção de água para injetáveis, a farmácia pode utilizar-se de água para injetáveis produzida por indústria farmacêutica.

6.3 Cenário de referência

Cenário no qual o enfermeiro prepara todos os medicamentos injetáveis que serão administrados no cliente, dentro da própria UTIN. Trata-se de um cenário tradicional, tendo em vista o fato de ainda no Brasil ser a realidade da maioria dos serviços, não só de Neonatologia, mas de todas as áreas especializadas de atenção hospitalar.

A descrição a seguir foi baseada na observação empírica da autora, ao cenário de referência, durante o período que tangue sua experiência como Enfermeira Neonatal em diversas UTIN privadas e públicas.

A complexidade que envolve a prática da terapia medicamentosa, e suas interfaces na assistência ao recém-nascido gravemente enfermo, leva-nos a refletir sobre questões amplamente discutidas no cotidiano, uma vez que a equipe de enfermagem fica responsável pelo preparo, armazenamento, aprazamento e administração dos medicamentos, constituindo-se de uma prática que ocupa lugar de destaque na enfermagem.

O preparo de medicamentos é um processo complexo, que tem na figura do enfermeiro o principal sujeito responsável pela realização do planejamento, execução e avaliação dessa atividade. Isso demanda grande parte do seu tempo, que é dividido entre outras atribuições e competências, tão importantes como essa e que, da mesma forma, não pode ser delegada, por se tratar de uma atividade exclusiva desse profissional.

Desse modo, o preparo de medicamentos na UTIN deve ser uma atividade que deve ser perfeitamente combinada com as outras demandas que exigem a presença exclusiva do enfermeiro para a sua realização, ao longo das 12 ou 24 horas do seu plantão na unidade. Mesmo com todo esforço, nem sempre é possível, diante da enorme demanda de

medicamentos que precisam ser administrados, ter a devida organização do tempo a fim de evitar que alguma atividade seja de alguma forma prejudicada.

O preparo de medicamentos injetáveis em uma UTIN que utiliza um modelo tradicional, como é o caso do cenário de referência desse estudo, pode ser assim descrita, passo a passo:

O enfermeiro responsável pelo medicamento recebe e avalia a conformidade da prescrição médica e dos horários apazados; transcreve a prescrição médica para o mapa diário de medicamentos e confecciona as etiquetas de identificação dos medicamentos; recebe os medicamentos do serviço de farmácia, armazena e checa a validade e as condições de estabilidade dos medicamentos armazenados no setor; prepara as soluções endovenosas de infusão contínuas (*dripping*); envasa o equipo próprio nas soluções de nutrição parenteral parcial e total (NPP / NPT); prepara os medicamentos prescritos a cada horário de administração; e distribui os medicamentos nos leitos. Todas essas etapas acontecem dentro do próprio posto de enfermagem da UTIN.

Os medicamentos são preparados de acordo com o mapa, contendo a transcrição das prescrições médicas, feito no dia anterior e atualizado com as mudanças das prescrições do dia. O mapa de medicamentos é redigido, conforme formulário padronizado no setor variando de hospital para hospital e, de uma maneira em geral, contém as seguintes informações: nome da mãe e do recém-nascido, medicamento, dosagem prescrita via de administração e horário.

Nas UTIN, onde atuei como enfermeira plantonista, pude perceber que nem todas as informações eram preenchidas adequadamente, como por exemplo, o nome do RN. Somente o primeiro nome ou nomes abreviados e/ou incompletos, medicamentos sem a apresentação ou com o nome abreviados e/ou incompletos constavam nas etiquetas de identificação.

A incoerência nos dados de identificação do RN e do medicamento interfere na dinâmica de Segurança do Paciente, proposta pelos 9 certos de medicação durante a administração do medicamento no paciente certo (ELLIOTT & LIU, 2010; BRASIL, 2013). Pacientes neonatais se tornam mais vulneráveis aos erros de identificação devido sua inabilidade de participar do processo de identificação, casos de gemelares, semelhança entre bebês nos primeiros dias de vida, similaridade nos números de registro de internação e sobrenomes, além da perda ou remoção de pulseiras de identificação (GRAY *et al.*, 2004; ANTONUCCI, PORCELLA, 2014).

A etiqueta de identificação é utilizada para identificar as medicações. Elas devem ser autoadesivas e deverão ser previamente preenchidas, contendo as informações registradas no mapa de medicações, incluindo: nome da mãe e do recém-nascido, medicação, via de administração e horário.

Vale mencionar que, segundo a ANVISA (2013), os rótulos (etiquetas de identificação) devem ser corretamente identificados com, no mínimo: nome completo do paciente, leito/registro, nome do produto, descrição qualitativa e quantitativa dos componentes aditivados na solução, volume e velocidade de infusão, via de administração, data e horário do preparo e identificação de quem preparou.

Após preparada e identificada, a medicação é acondicionada em um recipiente plástico próprio e distribuída na UTIN leito a leito para que seja administrada. O enfermeiro responsável pelos medicamentos pode receber auxílio do enfermeiro assistencial e dos técnicos de enfermagem para administrar a terapia medicamentosa. O enfermeiro assistencial e/ou técnicos de enfermagem checam na prescrição e registram os horários dos medicamentos administrados, bem como as soluções instaladas e acompanham e comunicam os efeitos adversos.

Todas as medicações intravenosas infundidas por meio de cateteres centrais são instaladas exclusivamente por enfermeiros, o que acarreta em mais tarefas aos enfermeiros. As demais medicações são instaladas por todos os membros da equipe de enfermagem.

As atividades de preparo e administração de medicações devem ser realizadas por profissionais qualificados e em quantidade suficiente para o seu desempenho. Por conta de peculiaridades da assistência em UTIN, no intuito de manter um ambiente propício para o preparo de medicações, é indicado evitar a circulação de pessoas no local onde o medicamento é manipulado, concentrar o preparo do medicamento em um único profissional e evitar a manipulação cruzada de medicamentos e pacientes, muitas das vezes colonizados por bactérias multirresistentes.

O profissional que prepara a medicação não fica exclusivamente designado para a manipulação das soluções na sala de preparo, pois o mesmo acaba por administrar ou executar qualquer cuidado com os recém-nascidos durante o plantão. O ideal seria que o profissional escalado para o preparo das medicações não prestasse assistência direta aos RNs internados. Desta forma, outros profissionais da equipe de enfermagem teriam que dar continuidade ao fluxo do sistema de medicamentos, fazendo a administração e o monitoramento dos pacientes. Para isso, se faz necessário o adequado dimensionamento de pessoal.

Entretanto, este fato pode maximizar a ocorrência de erros, uma vez que dentre as propostas e estratégias para reduzir a ocorrência de erros de medicamentos, por exemplo, está o preparar o medicamento de cada paciente separadamente e não administrar medicamentos preparados por outra enfermeira.

Embora exista esta tradicional recomendação de centralizar os processos de preparo e administração de medicamentos em um único indivíduo, recomendação esta observada na formação e no discurso de boa parte dos profissionais de enfermagem, acreditamos que esta prática se torna obsoleta nos dias de hoje, quando se recomenda o preparo de medicações em satélite e distribuição nos diversos setores por meio de dose unitária, tal como ocorre em algumas instituições de referência.

Uma dificuldade específica em relação à terapia medicamentosa da UTIN seria a dispensação dos medicamentos para a unidade feita de forma coletiva, e não dispensados individualmente. Em 2015, o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) emitiu um parecer normativo nº002/2015 em que fica clara a posição ministerial quanto ao profissional responsável pela dispensação de medicamentos, o farmacêutico, além de prestar indispensáveis informações quanto ao uso e conservação de medicamentos. Face ao exposto e, considerando a legislação pertinente ao tema, conclui-se que não cabe ao enfermeiro a dispensação de medicamentos. Esta ação é privativa do profissional farmacêutico na forma da lei e normatizações vigentes.

Devido às baixas dosagens administradas nos RN, uma prática adotada pelos enfermeiros da UTIN é o uso de doses dobradas e, por vezes, até mesmo triplicadas de medicamentos para preenchimento de extensores ou equipos.

Vale salientar que ambiente sem iluminação e bancada inadequada, inúmeras interrupções e distrações com conversas paralelas, durante o processo de preparo dos medicamentos injetáveis - realidade que o enfermeiro enfrenta durante seu processo de trabalho - favorece ao erro. A ANVISA, na resolução RDC nº 45, discorre que devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto à desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção, desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

7 MÉTODO

7.1 MÉTODO DA ANÁLISE DE CUSTO - EFETIVIDADE

7.1.1 Desenho de Estudo

Trata-se de uma análise de custo-efetividade a partir de árvore de decisão baseada em dados primários e secundários cuja questão de estudo foi: O uso da Central de Mistura

Intravenosa no preparo de medicamentos injetáveis é mais custo-efetiva para evitar eventos adversos medicamentosos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal?

7.1.2 População

A população-alvo foi de recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal com necessidade de iniciar a terapia com medicamentos intravenosos.

7.1.3 Cenário

O cenário hipotético utilizado para o desenvolvimento do estudo foi Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Não realizamos investigação de campo, trouxemos apenas dados teóricos.

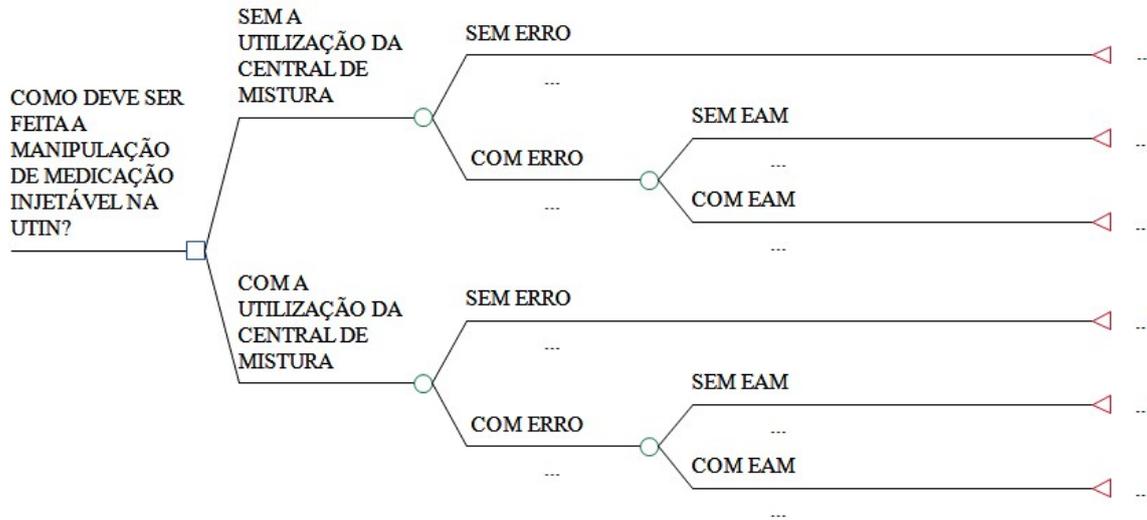
7.1.4 A tecnologia em estudo – Central de Mistura Intravenosa

A Central de Mistura Intravenosa trata-se do local onde os medicamentos injetáveis são manipulados. É supervisionado por um farmacêutico dentro da Farmácia Hospitalar e as doses são dispensadas unitariamente, utilizando, inclusive, equipamentos e *softwares* para tal.

7.1.5 Modelo de Decisão

A árvore de decisão foi parametrizada a partir de dados primários obtidos em banco sob forma de sistema de informações clínicas e epidemiológicas – EpiMed Solutions – utilizando os dados obtidos da seguinte forma: i) na revisão de literatura sistematizada; ii) no Banco de Preços em Saúde; e iii) na Secretaria de Estado de Trabalho e Renda – SETRAB.

Figura 2 – Estrutura do modelo da árvore de decisão.



Fonte: Estrutura do Modelo de Árvore de Decisão criado pela autora com uso do software Treeage®, 2017.

Foram considerados tão somente aqueles decorrentes de erros relacionados ao preparo de medicamentos intravenosos com potencial para eventos adversos de moderado a grave, tendo como fontes de informações a literatura científica. (ROQUE et al, 2016).

O braço da árvore de decisão que revela uma internação sem ocorrência de erro, possíveis nos dois cenários, trata da probabilidade de não ocorrerem erros durante a internação. No braço da evolução do erro medicamentoso consideraram-se os casos em que houve sobreposição de erro, ou seja, o recém-nascido sofre um erro medicamentoso que prolonga sua internação e, nesse período, ocorre outro erro medicamentoso. Ou, após a ocorrência do erro de medicamento, recebe alta sem ocorrência de novo evento similar.

Para a análise dos dados inseridos neste modelo de decisão foi utilizado o Software Treeage Pro versão 2015 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Estados Unidos).

7.1.6 Tipo de Análise

A análise de custo-efetividade foi eleita para avaliação por ser a mais adequada para responder à questão do estudo em que se comparam duas estratégias de preparo de medicamentos injetáveis e a medida de desfecho possuir relevância clínica.

O modelo analítico de decisão construído comparou o custo e a efetividade decorrente do uso da Central de Mistura Intravenosa: (1) preparo dos medicamentos intravenosos pelo enfermeiro; (2) preparo dos medicamentos intravenosos pela Central de Mistura Intravenosa,

tendo como desfecho redução do número de eventos adversos medicamentosos ocorridos com o uso da intervenção proposta.

Foram tratados como EAM desta terapia apenas os desfechos encontrados na revisão de literatura, muito embora exista uma variedade de desfechos a serem destrinchados.

7.1.7 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade para incertezas e imprecisões dos cenários propostos implantados no modelo foi realizada a partir da elaboração de um diagrama de Tornado, onde se incluíram variáveis de custo, ocorrência de EAM relacionados a Central de Mistura Intravenosa, além de qualquer outra variável que pudesse impactar no resultado do modelo, considerando uma amplitude de 20% no intervalo de variação em torno do valor de cada variável.

7.1.8 Perspectiva do Estudo

Neste estudo, utilizou-se a perspectiva do SUS como órgão comprador de serviços públicos e privados de saúde. Foram considerados todos os custos diretos cobertos pelo sistema público. Isso inclui os procedimentos cobertos pelas tabelas de reembolso de procedimentos do SUS, porém os procedimentos de Enfermagem envolvidos nesta análise econômica não constam nas tabelas do SUS.

7.1.9 Horizonte Temporal

A avaliação econômica de uma tecnologia deve tomar como base o curso natural da condição e o provável impacto que a intervenção tem sobre ele. Por isso, optou-se por um recorte temporal para análise que fosse capaz de capturar as consequências e os custos relevantes para a medida de desfecho escolhida.

7.1.10 Questões éticas

O estudo será conduzido com base em dados secundários, razão pela qual não será submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, considerando não envolver diretamente seres humanos, uma vez que se trata de uma modelagem matemática, cujos dados que serão imputados foram extraídos da literatura científica.

7.2 Coleta de Dados

Para cada ramo da árvore serão utilizados dados primários oriundos dos relatórios gerados pelo *EpiMed Solutions* e dados secundários obtidos a partir de uma revisão de literatura sistematizada, Banco de Preços em Saúde e Secretaria de Estado de Trabalho e Renda.

7.2.1 Dados

Os dados secundários referentes ao percentual de erros de programação e suas correções foram obtidos a partir de uma revisão de literatura sistematizada, o Parecer Técnico Científico (PTC); os dados relacionados aos custos diretos foram alcançados a partir do Banco de Preços em Saúde, e os honorários do profissional de Enfermagem foram obtidos na Secretaria de Estado de Trabalho e Renda (SETRAB).

7.3 Revisão Sistematizada de Literatura

Para os pressupostos relacionados aos desfechos de interesse, foi necessário mapear estimativas de ocorrência após o preparo dos medicamentos injetáveis nos cenários comparados. Para isso, foi realizada uma revisão Sistemática da literatura com o objetivo de encontrar as melhores estimativas de custos e de efetividade dos métodos, que pudessem ser utilizadas como parâmetros na simulação de custo-efetividade no contexto local.

Essa revisão sistemática caracteriza-se como uma *rapid review*, que é uma revisão com todos os rigores de uma revisão sistemática, porém menos abrangente, muito embora, com o mesmo rigor.

A revisão sistemática rápida de literatura teve como propósito situar o estado da arte acerca da segurança e efetividade do preparo de medicamentos injetáveis em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), considerando o uso de uma Central de Mistura Intravenosa, na qual toda manipulação é feita por farmacêuticos, cabendo à equipe de enfermagem tão somente administrar o medicamento que é dispensado por dose unitária para cada doente, e o preparo pela equipe de enfermagem, desde a diluição até a administração do medicamento, na redução dos erros e EAM na fase de administração do medicamento.

7.3.1 Definição da questão de pesquisa da revisão

Nesta etapa utilizou-se a estratégia PICO, onde: População (P): Neonatos prematuros internados em UTIN; Intervenção (I): Utilização da Central de Mistura Intravenosa para o preparo de medicamentos injetáveis; Controle (C): Preparo de medicamentos injetáveis pelo

enfermeiro dentro da UTIN, e Desfechos (O): Medida de efetividade: Probabilidade de interceptar e evitar Eventos Adversos Medicamentosos no preparo dos medicamentos. Considerou-se como pergunta de pesquisa: O uso da Central de Mistura Intravenosa no preparo de medicamentos injetáveis é custo-efetiva para evitar eventos adversos medicamentosos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal?

7.3.2 Definição da Estratégia de busca

A busca foi realizada em agosto de 2017 no portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), abrangendo as bases de dados científicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECES) Base de dados de Enfermagem (BDENF) e Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP). Optamos por realizar as buscas nessa base, considerando tratar-se de uma modelagem econômica de uma realidade nacional. Portanto, a busca na BVS poderia aumentar as chances de recuperar estudos nacionais, de modo a garantir uma maior validade externa dos resultados da análise econômica, bem como reduzir o tempo necessário para a recuperação das informações, o que seria inviável se outras bases fossem utilizadas.

Também foi realizada uma busca no Google Acadêmico, de modo que fosse possível abranger a literatura cinzenta e no Banco de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por acreditarmos atingirmos todas as teses de doutorado e dissertações de mestrado apresentadas no Brasil neste tema.

7.3.3 Definição dos critérios de elegibilidade

Os critérios de exclusão e inclusão para seleção dos documentos estão discriminados no quadro 1.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão utilizados nas buscas. Rio de Janeiro, 2017.

Inclusão	Estudos em língua portuguesa, espanhola e inglesa do tipo: revisões sistemáticas, estudos de série de casos, relatórios técnicos, estudos de avaliação econômica em saúde e custo-efetividade, pareceres técnico-científicos e/ou estudos exploratórios; desenvolvidos por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e/ou gestores em saúde, que se refiram a pacientes neonatos, internados em unidade de terapia intensiva neonatal e que tratassem de administração de medicamentos injetáveis pela via intravenosa.
Exclusão	Estudos que tratem do objeto de pesquisa em ambiente extra-hospitalar ou fora da

unidade de terapia intensiva neonatal ou que tratem de nutrição parenteral.

Fonte: Critérios propostos pela autora, 2017.

7.3.4 Definição de termos e entretermos

Os termos e entretermos (sinônimos) para cada braço do PICO foram definidos a partir de consultas, pelo índice permutado, nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a partir do qual foram extraídos os descritores em português e os seus respectivos MEDICAL Subject Headings (MeSH), submetidos à pesquisa posterior para identificação de seus entretermos, no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), pelo Portal PubMed, para posterior utilização a BVS. Para a busca no Google, foi utilizado o termo não controlado “Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária” (Quadro 2).

Quadro 2. Termos controlados e não controlados utilizados nas estratégias de buscas. RJ, 2017.

<i>Infusions, Intravenous or Intravenous Infusions or Infusion, Intravenous or Intravenous Infusion or Intravenous Drip or Drip, Intravenous or Drip Infusions or Drip Infusion or Infusion, Drip or Infusions, Drip</i>
<i>Medication Errors or Errors, Medication or Error, Medication or Medication Error or Drug Use Error or Drug Use Errors or Error, Drug Use or Errors, Drug Use or Use Error, Drug or Use Errors, Drug</i>
<i>Drug-Related Side Effects or Adverse Reactions or Drug Related Side Effects or Adverse Reactions or Adverse Drug Event or Adverse Drug Events or Drug Event, Adverse or Drug Events, Adverse or Side Effects of Drugs or Drug Side Effects or Drug Side Effect or Effects, Drug Side or Side Effect, Drug or Side Effects, Drug or Adverse Drug Reaction or Adverse Drug Reactions or Drug Reaction, Adverse or Drug Reactions, Adverse or Reactions, Adverse Drug or Drug Toxicity or Toxicity, Drug or Drug Toxicities or Toxicities, Drug</i>
<i>Intensive Care, Neonatal or Care, Neonatal Intensive or Neonatal Intensive Care or Infant, Newborn, Intensive Care</i>
<i>Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária or System of Distribution of Medications per Unit Dose</i>

Fonte: Descritores selecionados pela autora, 2017.

7.3.5 Recuperação das informações

As buscas foram feitas nos meses de julho a agosto de 2017, no portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), abrangendo as bases de dados científicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS), Base de dados de Enfermagem (BDENF), MEDLINE, no Google e no Banco de Teses e Dissertações da CAPES.

A partir desses descritores, quatro estratégias de busca foram criadas, duas para serem aplicadas na BVS, uma para o Banco de Teses e Dissertações da CAPES, e outra para o Google Acadêmico. Um total de 47 artigos foram recuperados, utilizando essas estratégias aplicadas nessas bases. A busca foi filtrada para artigos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas, inglês, português e espanhol.

Na primeira estratégia (estratégia 1), foram combinados os descritores e seus sinônimos relacionados aos termos “erros” e “eventos adversos medicamentoso”, com as devidas interseções (AND) e com os termos relacionados à infusão venosa de medicamentos e unidades de terapia intensiva neonatal. Foram recuperados 13 artigos.

Na segunda estratégia (estratégia 2), foram combinados somente os termos relacionados a erros de medicamentos, fazendo interseção (AND) com os termos relacionados à distribuição por dose unitária de medicamentos e unidade de terapia intensiva neonatal. Foram recuperados 22 artigos.

Na terceira estratégia (estratégia 3), foram combinados somente os descritores referentes ao termo Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária e Erros de Medicação. Foram recuperados 07 artigos.

Na quarta estratégia (Estratégia 4), foi utilizado somente o descritor Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária. Foram recuperados 05 artigos.

Estratégia 1:

tw:((tw:(drug-related side effects OR adverse reactions OR drug related side effects OR adverse reactions OR adverse drug evento OR adverse drug events OR drug event, adverse OR drug events, adverse OR side effects of drugs OR drug side effects OR drug side effect OR effects, drug side OR side effect, drug OR side effects, drug OR adverse drug reaction OR adverse drug reactions OR drug reaction, adverse OR drug reactions, adverse OR reactions, adverse drug OR drug toxicity OR toxicity, drug OR drug toxicities OR toxicities, drug)) OR (tw:(medication errors OR errors, medication OR error, medication OR medication erro OR drug use erro OR drug use errors OR error, drug use OR errors, drug use OR use error, drug

OR use errors, drug)) AND (tw:(infusions, intravenous OR intravenous infusions OR infusion, intravenous OR intravenous infusion OR intravenous drip OR drip, intravenous OR drip infusions OR drip infusion OR infusion, drip OR infusions, drip)) AND (tw:(intensive care, neonatal OR care, neonatal intensive OR neonatal intensive care OR infant, newborn, intensive care)) AND (instance:"regional")) AND (instance:"regional")

Estratégia 2:

(tw:((tw:(medication errors OR errors, medication OR error, medication OR medication erro OR drug use erro OR drug use errors OR error, drug use OR errors, drug use OR use error, drug OR use errors, drug)) AND (tw:(medication systems OR medication system OR system, medication OR systems, medication OR unit dose drug distribution systems)) AND (tw:(intensive care, neonatal OR care, neonatal intensive OR neonatal intensive care OR infant, newborn, intensive care)) AND (instance:"regional"))) AND (instance:"regional")

Estratégia 3:

Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária or System of Distribution of Medications per Unit Dose AND medication errors OR erros de medicamentos.

Estratégia 4:

Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária.

7.3.6 Elegibilidade dos estudos

Após a captura dos manuscritos por meio da busca descrita anteriormente, no intuito de descartar as referências que não se enquadram nos critérios de elegibilidade estabelecidos pela revisão, foi realizada a triagem pela leitura de título e resumo por um único revisor, considerando tratar-se de uma revisão sistemática rápida e que a mesma não seria utilizada para tomada de decisão, mas tão somente para extrair dados de efetividade para imputar no modelo de análise econômica.

Foram incluídos os artigos que apresentassem no título ou no abstract, as seguintes palavras: neonatal, *medication*, medicação, *error*, *intravenous*, *observational*, erro e *adverse event*.

Para essa etapa, foi utilizado o aplicativo de acesso livre, baseado na internet, Rayyan®, projetado para ajudar os autores de revisão sistemática a realizar seu trabalho de forma rápida, fácil e agradável. Os autores criam revisões sistemáticas, colaboram nelas, mantêm-nas ao

longo do tempo e recebem sugestões para inclusão de artigos. Esse recurso foi utilizado para o gerenciamento de referências e auxílio à inclusão e exclusão dos artigos (<https://rayyan.qcri.org>).

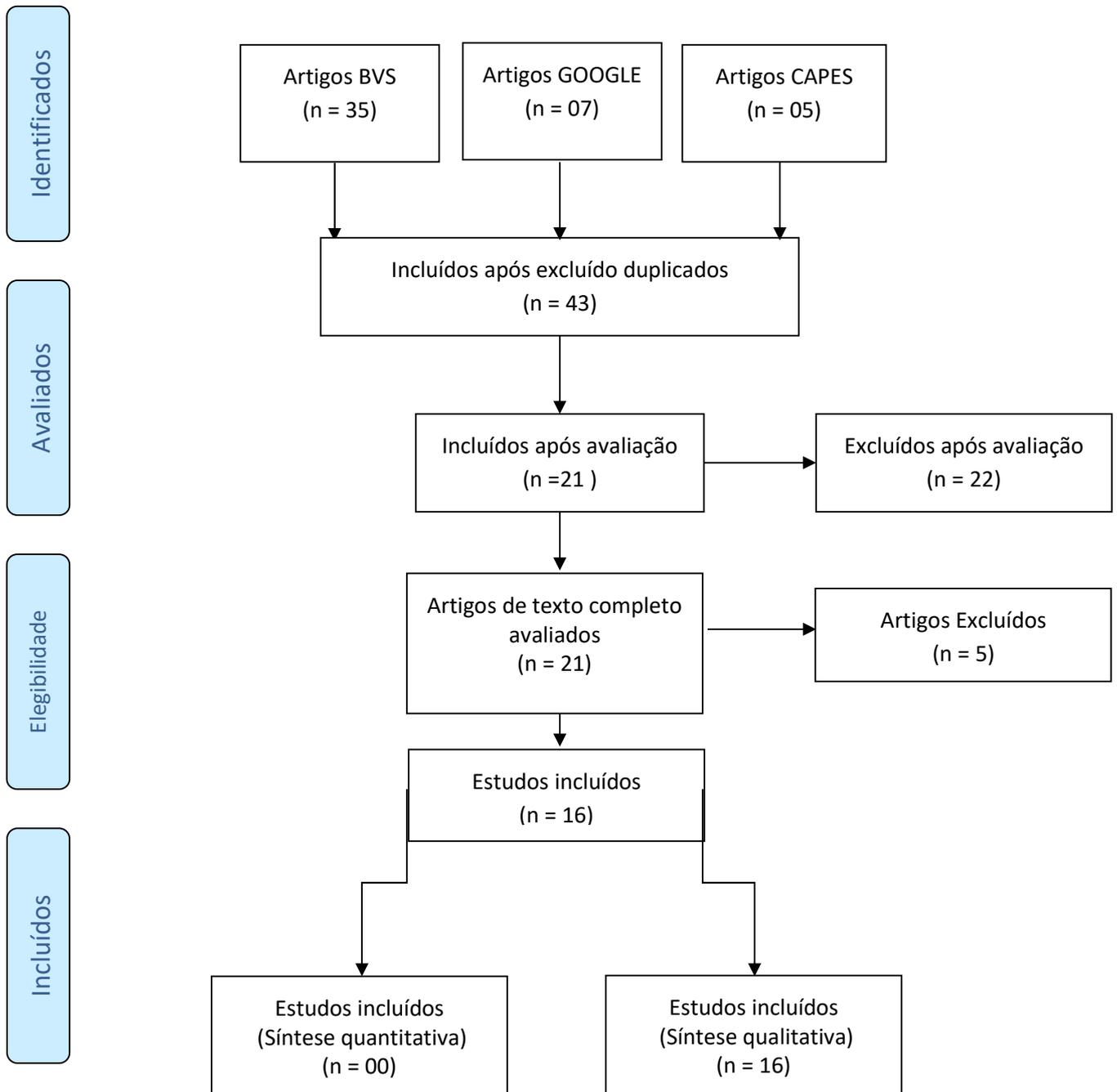
7.3.7 Extração de dados

Na extração dos dados, foram considerados apenas aqueles dados relativos à efetividade das intervenções, ou seja, as probabilidades de um evento (erro no preparo do medicamento injetável) acontecer em ambas as estratégias comparadas na análise econômica.

7.3.8 Resultados

O fluxo de seleção dos artigos recuperados com as estratégias de busca nas bases pesquisadas foi elaborado seguindo as recomendações do PRISMA de maneira a clarificar todo o processo, apontando os artigos incluídos e excluídos, bem como o número de artigos duplicados encontrados, conforme o modelo visualizado na figura 3.

Figura 3: Fluxograma da seleção dos artigos - PRISMA *Flow Diagram*



Fonte: Diagrama proposto pela autora de acordo com o PRISMA, 2017.

7.3.9 Descrição dos resultados

O desfecho primário foi a probabilidade de interceptar e assim reduzir os Eventos Adversos Medicamentosos no preparo dos medicamentos.

Do ponto de vista da efetividade, buscou-se sintetizar os dados relevantes à probabilidade de interceptar e dessa forma reduzir os EAM no preparo dos medicamentos. Por outro lado, os estudos de efetividade permitem estimar desfechos com o emprego de uma nova tecnologia e identificar possíveis inadequações aos serviços relacionados decorrentes de seu uso (BRASIL, 2014).

O problema de decisão baseia-se na escolha pelo método de preparo de medicamentos mais efetivo, comparando ao procedimento de referência em UTIN, que é realizado pelo enfermeiro dentro da própria unidade.

O Quadro 3 a seguir apresenta um resumo dos resultados de cada um dos estudos selecionados.

Quadro 3 – Resultado dos artigos incluídos na pesquisa para cálculo de probabilidades

Autores	Objetivos	Delineamento	Conclusões
Esqué et al, 2015	Relatar a incidência de Erro Medicamentoso (EM) (incluindo alimentos) notificado em nossa unidade neonatal, bem como suas características e possíveis fatores causais.	Revisão	Durante um período de 7 anos, 511 neonatal Erro Medicamentoso (EM). A incidência na unidade crítica foi de 32,2 por 1000 dias de internação ou 0,2 por paciente, dos quais 0,22 por 1.000 dias tiveram graves repercussões; 39,5% foram erros de prescrição, 68,1% de administração e 0,6% de reações adversas a medicamentos. O 65,4% foi produzido por drogas. 17% foram interceptados. 89,4% não tiveram impacto em o paciente; 0,6% causaram sequelas permanentes ou a morte. Profissionais de enfermagem relataram 65,4% da EM. O fator causal mais frequentemente envolvido foi a distração (59%).
Zortéa, 2015	Avaliar se o uso de dispensários eletrônicos de medicamentos reduz os erros de medicação em comparação ao processo tradicional de dispensação de medicamentos em hospitais.	Parecer Técnico-Científico	Dos cinco estudos observacionais com dispensários descentralizados, em três houve redução cativa dos erros de medicação, sendo que um dos estudos que não apresentou resultados favoráveis à intervenção demonstrou um aumento em 70% dos erros de medicação na unidade de terapia intensiva após implantação dos dispensários.
Holland et al, 2015.	Analisar a ocorrência do erro no processo de preparo de medicação intravenosa em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.	Observacional	Inadequações do ambiente de preparo: local inadequado para higiene das mãos, não desinfecção de bancadas e interrupções durante o preparo; os erros devido às técnicas de preparo: não rotulação dos medicamentos, não utilização de máscara e não desinfecção de ampolas; e os erros de preparo, entre eles, erro de horário, não utilização da prescrição e não conferência dos cálculos de diluição. As falhas no preparo das medicações sinalizam a necessidade de educação permanente e sensibilização dos profissionais de enfermagem para a questão dos erros de medicação.
Toso et al, 2014.	Traçar o perfil dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital das Clínicas de Botucatu - UNESP.	Descritivo transversal	Observou mortalidade na UTIP de 6,94%, semelhante ao encontrado neste estudo. Em outros estudos, as taxas de mortalidade em UTIP variaram, sendo que em Porto Alegre a taxa oscilou de 6,4% a 14,3%, na Grécia a taxa de mortalidade foi de 12,1% e na Califórnia foi identificada taxa de 22%.
Camuzi, 2012.	Avaliar os processos diferenciais relativos à implantação e implementação do sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária na rede de saúde pública e privada do município do Rio de Janeiro.	Descritivo exploratório	No município do Rio de Janeiro, até o ano de 2001, a implantação/ implementação do SDMDU na rede pública e privada de saúde correspondeu a 7,4% (10/135) das instituições hospitalares, sendo 4,4% públicas e 3% privadas. O processo de implantação do SDMDU ocorreu de forma pioneira na rede pública, a partir de 1987, atingindo 6 hospitais, mas foi interrompido em 2 destes, enquanto na rede privada se iniciou em 1998 e corresponde a 4 hospitais, onde se mantém.

Chaves <i>et al</i> , 2011.	Discutir o sistema de dispensação de medicamentos por dose unitária em hospitais, confrontando seus custos e benefícios.	Revisão	A morbimortalidade relacionada ao uso de medicamentos tem custado mais de U\$136 bilhões por ano aos Estados Unidos, sendo que 60% destes custos poderiam ter sido evitados. Pesquisadores norte-americanos descreveram que a mudança do sistema tradicional para a dose unitária diminuiu a taxa de erros de 13% para 1,9%. Com a implantação do SDMDU em hospitais, a administração de doses erradas foi reduzida em mais de 80%.
Almeida, 2010	Avaliar o impacto da implantação de novas tecnologias que visam à maior segurança do paciente em um sistema de distribuição de medicamentos de um hospital universitário.	Transversal	Para avaliação do processo de individualização foi observado o fracionamento de 42 formas farmacêuticas orais e injetáveis em que a rotina escrita do processo de individualização atendeu a 66% dos itens recomendados e a execução da mesma atendeu a 63%. Para a avaliação do processo de Distribuição de Medicamentos por Prescrição Individualizada foram analisadas 290 prescrições médicas vinculadas ao Sistema de Distribuição de Medicamentos por Prescrição Individualizada. Destas, 25% apresentaram algum tipo de erro de medicação. O total de itens analisados foi de 2659, com 74 ocorrências de erros de medicação (2,78%). O não seguimento da rotina foi o item com maior ocorrência (21,6%) seguido pela não interpretação da prescrição (14,9%).
Porto, 2010.	Estimar quanto é gasto em pacientes que sofrem eventos adversos (AEs) nos hospitais no Brasil, utilizando informações financeiras disponíveis no National Health Service Hospital Sistema de Informação (SIH-SUS).	Descritivo exploratório	Os registros de pacientes mostraram que 583 pacientes não sofreram e 39 (6,3%) tiveram um AE. Do total de casos de AE, 25 (64,1%) foram considerados como tendo sido evitável. O valor médio pago (R\$ 3.195,42) para atendimento a pacientes com AE foi de 200,5% superior ao valor pago para pacientes sem AE, enquanto o valor médio pago para pacientes com AE evitável (R\$ 1.270,47) foram apenas 19,5% maiores que o valor médio pago para pacientes sem AE. Enquanto isso, o montante pago aos pacientes com AE inevitável (R\$ 6.632,84) foi 523,8% superior ao valor médio pago aos pacientes sem AE. A permanência hospitalar entre os pacientes com AE foi 28,3 dias maior que entre os pacientes sem AE. Quando extrapolados para o total de admissões nos dois hospitais, os AEs implicaram despesas de R\$ 1.212.363,30, representando 2,7% do total de reembolsos.
Araújo & Sabates, 2010.	Identificar os aspectos facilitadores na utilização desse sistema em um hospital pediátrico e verificar sua importância na prática dos profissionais de enfermagem.	Descritivo exploratório	Foi possível identificar os aspectos facilitadores: “otimização do tempo” – observa-se que a enfermagem dispensou 8 (33%) de 24 horas no preparo e administração dos fármacos pelo ST, diferente do SDMDU em que gastou apenas 2 horas (8%) em conferir e administrar a medicação, restando-lhe 22 horas (92%) para se dedicar ao cuidado com a criança doente e sua família. Verificou-se, no SDMDU, que a otimização do tempo pode proporcionar

Morriss <i>et al</i> , 2009.	Analisar a hipótese que um sistema de administração de medicação de código de barras (BCMA) reduziria os eventos de medicamentos adversos evitáveis (ADEs) evitáveis em 45% em uma unidade de terapia intensiva neonatal.	Coorte observacional	<p>uma economia de até 50% no tempo; “redução do desperdício de medicação” - Estudos preliminares da comissão de farmacovigilância do Instituto da Criança mostraram que, com o SDMDU, a farmácia reduziria o consumo interno em até 35%. Com um consumo de R\$ 2 milhões, a farmácia hospitalar economizaria R\$ 700 mil reais apenas com antibióticos; “contaminação e erros durante o preparo” - Depois de pesquisar 310 amostras de seringas manipuladas na sala de serviço, constatou-se que 3,8 % estavam contaminadas, enquanto a mesma quantidade de seringa manipulada em ambiente controlado por fluxo laminar, apenas 0,65 % se encontrava contaminada. No Hospital de Arkansas (EUA), os erros passaram de 31,20% para 13,40%. Estudo publicado por Russel; Mackenzie com o título <i>Drug usage in newborn intensive care units</i>, ao comparar o ST com o SDMDU, observou uma redução nos erros de 13% para 7,20%. Em outro estudo, comprovou-se por meio dos resultados que o percentual de erros, ao comparar os dois sistemas, foi 7,40 % para 1,60 %. Em estudo mais recente, foi realizada a avaliação do novo sistema de dispensação por dose unitária na farmácia satélite, no período de dois meses com o SDMDU. Observou-se que houve uma queda do índice de erros de 30% para 4,10%, constatou-se maior qualidade e eficiência, satisfazendo as necessidades da equipe multiprofissional.</p>
Morriss <i>et al</i> , 2009.	Obter informações sobre variáveis em relação ao sistema de administração de medicação de código de barras (BCMA), como opiniões e atitudes dos enfermeiros sobre a mudança no processo de administração de medicamentos, bem como medidas de sua fidelidade à intervenção, como soluções alternativas.	Coorte observacional	<p>Um total de 92 398 doses de medicação foram administradas a 958 indivíduos. O método de equação de estimativa generalizada produziu um risco relativo de ADE evitável quando o sistema foi implementado de 0,53, ajustados para \log_{10} doses de medicamentos/sujeito/dia, uma covariável preditiva significativa ($P < 0,001$), bem como para o peso ao nascer, sexo, raça caucasiana, número de coorte de nascimento e horas de enfermagem /sujeito/dia. O sistema BCMA reduziu o risco de ADEs direcionados e evitáveis por 47%, controlando o número de doses de medicação/ assunto/ dia, um risco importante exposição.</p> <p>Apenas duas semanas ou menos de uso foram necessários para que 62% (28 de 45) da equipe de enfermagem se sintam confortáveis usando o sistema. Daqueles que levaram quatro ou mais semanas para se sentir à vontade com o sistema, a maioria (cinco das sete) tinha idade de 40 anos ou mais e trabalhava na NICU há mais de três anos. Durante o estudo de eficácia, foram gerados alertas para 31% das administrações programadas de medicamentos. Dos 46 enfermeiros que responderam trabalhando na NICU em 2008, 44 estimaram que os alertas ocorreram em um quarto das</p>

			<p>administrações programadas ou menos. A eficácia dos alertas na prevenção de erros foi avaliada como "um pouco efetiva" em 20, "geralmente efetiva" em 19 e "quase sempre efetiva" em quatro. Menos da metade dos entrevistados recomendou reduzir a frequência de alerta.</p>
Ventura, 2009.	Determinar a incidência de eventos adversos (EAs) em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).	Observacional	<p>Dos 218 recém-nascidos, 183 (84%) apresentaram EAs, correspondendo a 2,6 EA/paciente. Entre os EAs mais frequentes, destacam-se as infecções nosocomiais, eventos associados a medicamentos, a cateteres intravasculares e eventos relacionados a assistência respiratória do paciente. Neste estudo, os eventos adversos foram responsáveis em 76% dos casos, por danos temporários e/ou prolongamento do tempo de internamento hospitalar, classificados nas categorias E e F, sendo estes achados semelhantes no estudo realizado pela Vermont Oxford com 77,3%.</p>
Sharek <i>et al</i> , 2006.	Desenvolver uma ferramenta centrada na NICU para a detecção de eventos adversos e descrever a incidência de eventos adversos nas NICUs identificadas por esta ferramenta.	Revisão	<p>A revisão de 749 gráficos selecionados aleatoriamente de 15 NICUs revelou 2218 desencadeia ou 2,96 por paciente, e 554 eventos adversos únicos ou 0,74 por paciente. O valor preditivo positivo da ferramenta de gatilho foi de 0,38. As taxas de eventos adversos foram maior para pacientes com 28 semanas de gestação e 1500 g de peso ao nascer. 56% de todos os eventos adversos foram considerados evitáveis; 16% poderia ter sido identificado anteriormente e 6% poderiam ter sido mitigados de forma mais eficaz. Apenas 8% dos eventos adversos foram identificados em relatórios de ocorrências existentes no hospital.</p>
Ribeiro, 1993	Aprimorar o conhecimento sobre o sistema e relatar o resultado da sua implantação	Descritivo exploratório.	<p>Em 1965, Barker realizou o primeiro estudo comparando a incidência de erros de medicação em hospitais que utilizavam distintos sistemas de distribuição de medicamentos, incluindo a Dose Unitária. Os dados obtidos indicaram uma redução significativa na incidência desses erros, no Hospital de Arkansas (EUA), com a implantação desse sistema. A porcentagem de erros de medicação declinou de 31,2% para 13,4%, portanto, houve redução de 57% da variante estudada.</p>

- Stinson et al, 1989. Analisar as causas dos erros e incidentes de medicação em uma unidade de cuidados intensivos neonatais de nível 3. Revisão
- Houve 313 incidentes em 23.307 dias de pacientes (13,4 incidentes por 1000 dias de paciente). O risco relativo de incidentes foi maior nos níveis de cuidados mais intensivos. As duas causas mais comuns de incidentes foram negligenciar a administração de um medicamento no cronograma (n = 52) e a não-regulação de uma infusão intravenosa (n = 32). Vinte por cento das ordens feitas por médicos que foram erradas resultaram em incidentes graves, em comparação com apenas 6% de todas as outras causas.
- Tisdale, 1986. Avaliar a necessidade de uma farmácia de satélites para servir duas unidades pediátricas de cuidados críticos Observacional
- A taxa de erro total foi de 17,4% no enfermaria de cuidados intensivos (ICN) e 38,0% na unidade pediátrica de terapia intensiva (UTIP). Quando as taxas de erro foram calculadas excluindo erros errados, foram 7,1% no ICN e 11,7% na UTIP. De 147 erros, 124 (84,4%) ocorreram com medicamentos com alto potencial de consequências graves. As taxas de erro foram semelhantes nas deslocções diárias e noturnas na UTIP (42,1% e 31,3%, respectivamente), mas foram significativamente maiores nos turnos diários do que as mudanças noturnas no ICN (24,5% e 8,4%, respectivamente). O número de erros de medicação nas duas unidades foi substancial e foram tomadas medidas para implementar uma farmácia pediátrica de satélites de cuidados intensivos 24 horas com distribuição de medicamentos de dose unitária para reduzir a incidência de erros.

7.3.10 Avaliação da Qualidade da Evidência

É cada vez maior a preocupação em se protegerem as avaliações de tecnologias em saúde de estudos de baixa qualidade ou com baixo rigor metodológico, já que isso pode desfavorecer a avaliação do produto final e, conseqüentemente, ser desconsiderado no momento da tomada de decisão pelo gestor. Com base nisso, a avaliação crítica da qualidade dos manuscritos foi feita por dois examinadores, utilizando as diretrizes metodológicas do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (BRASIL, 2014).

O GRADE é um sistema desenvolvido para graduar a qualidade do conjunto da evidência e a força das recomendações em saúde. Atualmente, cerca de 100 instituições internacionais utilizam o GRADE, entre elas a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a colaboração Cochrane saúde (BRASIL, 2014).

No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado para uma dada tecnologia, utilizando o conjunto disponível de evidência. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo. Esses níveis representam a confiança que possuímos na estimativa dos efeitos apresentados (BRASIL, 2014).

Os estudos observacionais são considerados frágeis comparados aos ensaios clínicos randomizados devido ao delineamento e, portanto, no sistema GRADE são rebaixados quanto ao nível de evidência. Além do desenho metodológico, outros fatores podem reduzir o nível da evidência como: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistências, evidências indiretas, imprecisão e viés de publicação. Na ausência desses fatores, o nível de evidência pode ser elevado, considerando os seguintes fatores: Grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa de efeito (BRASIL, 2014).

A força da recomendação expressa a ênfase para que seja adotada ou rejeitada uma determinada conduta, considerando potenciais vantagens e desvantagens. São consideradas vantagens os efeitos benéficos na melhoria na qualidade de vida, aumento da sobrevida e redução dos custos. São consideradas desvantagens os riscos de efeitos adversos, a carga psicológica para o paciente e seus familiares e os custos para a sociedade. A força da recomendação pode ser classificada como forte ou fraca e pode ser a favor ou contra a conduta proposta (BRASIL, 2014).

O sistema GRADE, portanto, sugere uma avaliação qualitativa do pesquisador de maneira transparente, apresentando os motivos que o fizeram atribuir determinado nível de evidência e, para isso, os resultados obtidos com a revisão sistemática deste estudo são apresentados em medidas de riscos relativas e absolutas para a população à qual se quer aplicar a intervenção, de modo a auxiliar o processo de tomada de decisão e de formulação de recomendações (BRASIL, 2014).

O resultado da análise crítica dos estudos selecionados pela revisão sistemática foi obtido por meio do software disponível em: <https://grade.pro.org/> e pode ser visto nas tabelas de Sumário de Resultados e/ou Perfil de Evidências.

Os estudos sobre a eficácia das intervenções em saúde pública, em sua maioria, são observacionais e, portanto, são fortemente suscetíveis a vieses por não conseguirem extinguir totalmente os fatores de confusão. Uma meta-análise de estudos observacionais pode amplificar os efeitos dessas ameaças para a validade interna. As revisões sistemáticas que tratam de saúde pública devem depender de uma síntese qualitativa da literatura e evitar a meta-análise (HAROLD C. SOX, STEVEN N. GOODMAN, 2012).

7.4 Custeio dos Recursos

Há muita relutância em implantar a Central de Mistura Intravenosa, mesmo por parte daqueles que reconhecem a segurança oferecida pela mesma, justificando-se no custo para o hospital. Na década de 70, os primeiros estudos apontavam que os custos com a implementação poderiam ser compensados pela redução do consumo de medicamentos e do tempo que a equipe de enfermagem dedicaria às tarefas relacionadas ao preparo dos medicamentos (SMITH, 1970; YORIO, 1972; e VARNUM, 1973).

O Custo da implantação de uma Central de Mistura Intravenosa com capacidade para manipular 720 misturas diariamente foi estimado em aproximadamente R\$ 100.000,00. Elaboramos estimativas de custos considerando somente as obras necessárias para a adequação da área física, baseado no estudo de Pereira (2006), realizado no Brasil, exposto no Quadro 4 a seguir.

Quadro 4: Custos referentes à implantação de uma central de mistura intravenosa com capacidade para manipular 720 misturas diariamente.

Adequação da área física
Criação da área de paramentação (vestiários)
Construção de uma câmara com dupla porta (pass-through)
Lavatórios para assepsia das mãos
Total de custo: 30 mil
Equipamentos e imobiliários
Aquisição da capela de fluxo laminar
Aquisição de termômetros
Aquisição de cadeiras
Compra de armários para adequada armazenagem dos produtos
01 aparelho de ar
01 refrigerador (geladeira)
01 seladora
02 estantes com bins para guardar os medicamentos e correlatos
Bobina plástica, rótulos e etiquetas.
Total de custo: 60 mil
Custo total do projeto: 90 mil

Fonte: Implantação da Central de Manipulação de Misturas Intravenosas no Hospital das Forças Armadas, Monografia. Pereira, 2006.

Baseado no estudo espanhol de MARTÍNEZ-TUTOR (2006) que realizou uma análise de custo minimização da Central de Mistura Intravenosa no Hospital San Millán-San Pedro, em Rioja, realizamos uma estimativa dos equipamentos necessários para Central de Mistura Intravenosa, neste caso a troca anual do filtro laminar, custo anual de 617,57. Realizamos o câmbio das moedas estrangeira, considerando a cotação do Euro (EUR) em 2017 (taxa de R\$ 4,10), a fim de utilizar o real como base da análise.

Para a implantação da Central de Mistura Intravenosa é necessário a disponibilização de uma área física para o preparo e armazenamento de medicamentos para a saúde, além da aquisição dos equipamentos, vestuário e insumos. Assumimos o pressuposto de que não haverá custos com essas áreas físicas, admitindo que elas já estejam disponíveis no cenário de referência.

O custo com os recursos humanos nos dois cenários do caso-base foi estimado, considerando a remuneração básica paga pelo Ministério da Saúde em janeiro de 2017 para profissionais de curso superior (enfermeiros e farmacêuticos) da ativa, classe A padrão III, Gratificação de Desempenho dos Aposentados e Servidores – GDATA de 100 pontos.

Quadro 5: Recursos Humanos

Profissional	Quantidade	Carga horária	Atividade	Remuneração Mensal
Farmacêutico	02	30 horas	Coordenação e Manipulação	R\$ 7.112,00
Enfermeiro	02	40h	Preparo das medicações	R\$ 7.112,00

Fonte: Secretaria de Estado de Trabalho e Renda (SETRAB), 2016.

Por se tratar de um estudo realizado em UTINs, consideramos apenas o honorário do profissional Enfermeiro pautado no Decreto nº 94.406/87 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), que regulamenta a Lei nº 7.498, de 25 de junho de 1986, onde no artigo 8º decreta como atividade privativa do enfermeiro os cuidados diretos de Enfermagem a pacientes graves com risco de vida e cuidados de Enfermagem de maior complexidade técnica que exijam conhecimentos científicos adequados e capacidade de tomar decisões imediatas.

Para os enfermeiros e farmacêuticos foi estimado uma remuneração mensal R\$ 7.112,00 (sete mil cento e doze reais). O custo com a hora trabalhada foi estimado considerando a remuneração básica dos profissionais dividida pela carga horária mensal de 720h.

Assumimos arbitrariamente o pressuposto de que, em ambos os cenários, os insumos necessários para a preparação das doses são os mesmos, inclusive no que se refere à quantidade. Não foram considerados os custos com o consumo de energia elétrica e água e que os custos com o enfermeiro já estão incluídos nos custos da internação na UTIN.

O custo mensal da Central de Misturas Intravenosa, estimado em R\$ 14.275,40, considerou tão somente a remuneração básica de 02 farmacêuticos (R\$ 14.224,00) e o custo mensal com a troca anual do filtro da câmara de fluxo laminar (R\$ 51,4/custo anual de R\$ 617,57).

Quadro 6: Custo Mensal da Central de Mistura Intravenosa

02 Profissionais Farmacêuticos	R\$ 14.224,00 (salário mensal x 2 prof)
Troca do Filtro da Sala de Misturas	R\$51,40 (R\$617,57custo anual/ 12 meses)
Custo mensal total	R\$14.275,40
Custo Diário (24h) da Central de Misturas Intravenosa	R\$ 475,92 (custo mensal total R\$14.275,40 / 30 dias).
Custo do uso da Central de Mistura durante os 20 dias de internação	R\$ 9.518,40 (custo diário total R\$475,92 x 20 dias de internação).

Fonte: Organização propostos pela autora, 2017.

Dessa maneira, o custo diário (24h) de utilização da Central de Misturas Intravenosa foi estimado em R\$ 475,92 (custo mensal total R\$14.275,40/30 dias). Esse custo inclui, além do custo de 24 horas de trabalho de 02 farmacêuticos que farão o preparo de 18 doses de medicamentos injetáveis (média diária de doses realizadas no RN internado na UTIN, encontrado na literatura), o custo mensal de uso do filtro da câmara de fluxo laminar.

Portanto, ao longo de 20 dias de internação (média da duração da internação RN em UTIN, encontrado na literatura), o custo da utilização da central de mistura foi estimado em R\$ 9.518,40 (custo diário total R\$475,92 x 20 dias de internação).

7.5 Pressupostos

Foram adotadas as seguintes premissas, considerando o caso-base, a população do estudo e os desfechos de interesse:

- 1- A perspectiva foi do SUS.
- 2- O horizonte temporal foi de 1 ano.
- 3- Não foi aplicada taxa de desconto ou de inflação para custo.
- 4- A efetividade foi mensurada pela probabilidade de ocorrer evento adverso medicamentoso (EAM).
- 5- O tempo médio de internação na UTIN foram 20 dias (DAMIAN, 2016).
- 6- Cada prematuro recebe diariamente de 15 a 20 doses de medicamentos injetáveis (média de 18 medicamentos) (KALIKSTAD, 2010).
- 7- Que 15% a 69,6% dos erros de medicamentos ocorrem durante a fase de preparação (média de 42,3%) quando as doses de medicamentos injetáveis são preparadas pela equipe de

enfermagem na unidade. Efetividade estimada na redução de erros variando de 30,4 a 85% e média de 57% com desvio padrão (SD) 0,3860 (VOLPE, 2014).

8- Que 14 a 38% dos pacientes internados em UTIN sofrerão eventos adversos relacionados a erros de dose que resultaram no prolongamento do tempo de internação (Média 26%). (LANZILLOTTI, 2015; SHAREK et al, 2006; VENTURA, 2009).

9- Taxa de redução do erro de medicamentos com a Central de Mistura Intravenosa variou de 13,6% a 55,3%, com uma média 29,6%. Efetividade estimada na redução de erros variando de 63,5 a 81,1% e média de 72,3% com SD 0,1272 (RIBEIRO, 1993; CHAVES *et al*, 2011; ARAÚJO & SABATES, 2010; e TISDALE, 1986).

10- Que, na ocorrência de eventos adversos medicamentosos graves, a internação na UTI pode se prolongar por mais 17 a 28,3 dias (CARVALHO, 2002 e PORTO, 2010).

11- Que os custos-dia com a internação hospitalar/dia sem considerar os custos com equipamentos - R\$ 3002,4 - R\$ 8893,37 (média de R\$ 5.947,885) (SES_RJ).

12- Que o custo com eventos adversos evitáveis foi estimado em R\$ 3.200,00 por dia de internação, além do tempo médio esperado para que a alta acontecesse. Para cada evento adverso que resultou em prolongamento do tempo de internação, mais 17 dias de internação foram acrescentados ao tempo total de internação (KELIAN, 2014; PORTO, 2010).

13- Que o custo com o enfermeiro para preparar e administrar 18 doses de medicamentos injetáveis/dia já está incluso no custo da internação.

14- O custo diário (24h) de utilização da Central de Misturas Intravenosa foi estimado em R\$ 475,92 (custo mensal total R\$14.275,40/30 dias). Esse custo inclui, além do custo de 24 horas de trabalho de 02 farmacêuticos que farão o preparo de 18 doses de medicamentos injetáveis (média diária de doses realizadas no RN internado na UTIN, encontrado na literatura), o custo mensal de uso do filtro da câmara de fluxo laminar. Portanto, ao longo de 20 dias de internação (média da duração da internação RN em UTIN, encontrado na literatura), o custo da utilização da central de mistura foi estimado em R\$ 9.518,40 (custo diário total R\$475,92 x 20 dias de internação).

15- A disposição de pagar (*Willingness to Pay* – WTP) foi estimada em 01 PIB *Per capita* R\$ 28.105,41, considerando o ano de 2016 (PIB *Per capita* de USD 8.649,95) e a cotação do dólar em 29/12/2016 que foi de R\$ 3,2492.

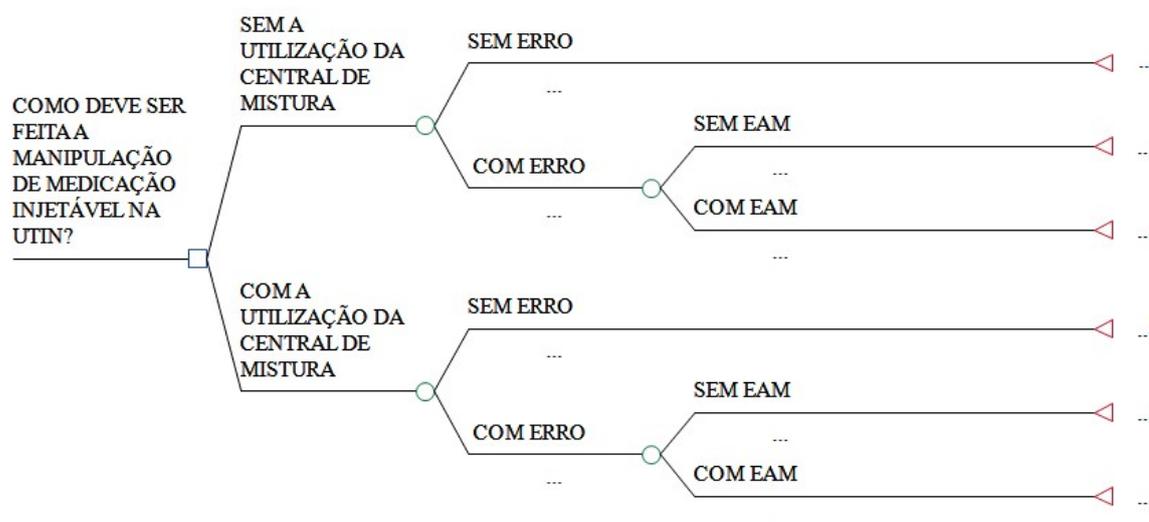
8 A MODELAGEM ECONÔMICA

Em ambos os cenários, com diferentes probabilidades e com diferentes desfechos, falhas (incidentes ou erros) e sucesso no preparo desses tipos de medicamentos podem ocorrer. No modelo proposto, consideramos como complicações os eventos adversos medicamentosos, especificamente erros no preparo dos medicamentos, sendo, portanto, o desfecho crítico de interesse dessa análise. Não será considerada, na análise de sensibilidade, a possibilidade de outras estruturas de modelo a serem testados, como opções ao modelo proposto para tratar de eventuais incertezas estruturais.

Como em qualquer análise econômica, as análises são realizadas em condições de incertezas. Trataremos nessa tese somente das incertezas paramétricas, que são aquelas relacionadas aos valores assumidos e imputados nas variáveis. Não serão tratadas as incertezas metodológicas, a exemplo do que acontecerá com as estruturais.

As incertezas paramétricas foram tratadas pela análise de sensibilidade probabilística a partir da realização de simulações de Monte Carlo de segunda ordem (10.000 simulações), considerando as variáveis de custo para as quais foram atribuídas distribuições Gama e as variáveis de efetividade probabilidade para as quais foram atribuídas distribuições Beta. O α (alfa) e o β (beta) das distribuições Beta e o α e o λ (lambda) das distribuições Gama foram estimados a partir das médias e dos desvios padrões das variáveis utilizadas nas análises.

Figura 4 – Estrutura do modelo da árvore de decisão.



Fonte: Estrutura do Modelo de Árvore de Decisão criado pela autora com uso do software Treeage®, 2017.

A descrição de todas as variáveis e suas respectivas fontes que compuseram a árvore de decisão encontra-se na tabela a seguir:

Tabela 1: Tabela geral das variáveis com respectivas fontes.

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	MEDIDA DE POSIÇÃO	MÁXIMO	MÍNIMO	FONTE
CUSTO_CENTRAL_MISTURA	CUSTO COM A CENTRAL DE MISTURAS	R\$9.518,40	-	-	custo diário total R\$475,92 x 20 dias de internação
CUSTO_EA_EVITAVEL	CUSTO COM EVENTOS ADVERSOS EVITÁVEIS	R\$54.400,0	-	-	R\$3200,00 (custo por EA evitáveis\por dia) x 17dias (prolongamento da internação por EA) KELIAN, 2014, e PORTO, 2010.
CUSTO_SEM_ERRO	CUSTO COM A INTERNAÇÃO SE NÃO HOUVER EA	R\$5.947,00	R\$ 8893,37	R\$ 3002,40	SES_RJ, 2017.
EFET_CENTRAL	EFETIVIDADE COM A CENTRAL DE MISTURAS	0.702	81,1%	63,5%	RIBEIRO, 1993; CHAVES <i>et al</i> , 2011; ARAÚJO & SABATES, 2010; e TISDALE, 1986.
EFET_SEM_CENTRAL	EFETIVIDADE SEM A CENTRAL DE MISTURAS	0.577	85%	30,4%	VOLPE, 2014.
EFET_SEM_ERRO	EFETIVIDADE SEM ERRO EM AMBOS OS CENÁRIOS	1.0			
PROB_EA	PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DE EVENTO ADVERSO MEDICAMENTOSO	0.26	38%	14%	LANZILLOTTI, 2015; SHAREK <i>et al</i> , 2006; VENTURA,

					2009.
PROB_ERRO_COM_CENTRAL	PROBABILIDADE DE ERRO COM A CENTRAL DE MISTURAS	0.298	55,3%	13,6%	RIBEIRO, 1993; CHAVES <i>et al</i> , 2011; ARAÚJO & SABATES, 2010; e TISDALE, 1986.
PROB_ERRO_SEM	PROBABILIDADE DE ERRO SEM A CENTRAL DE MISTURAS	0.423	69,6%	15%	VOLPE, 2014.

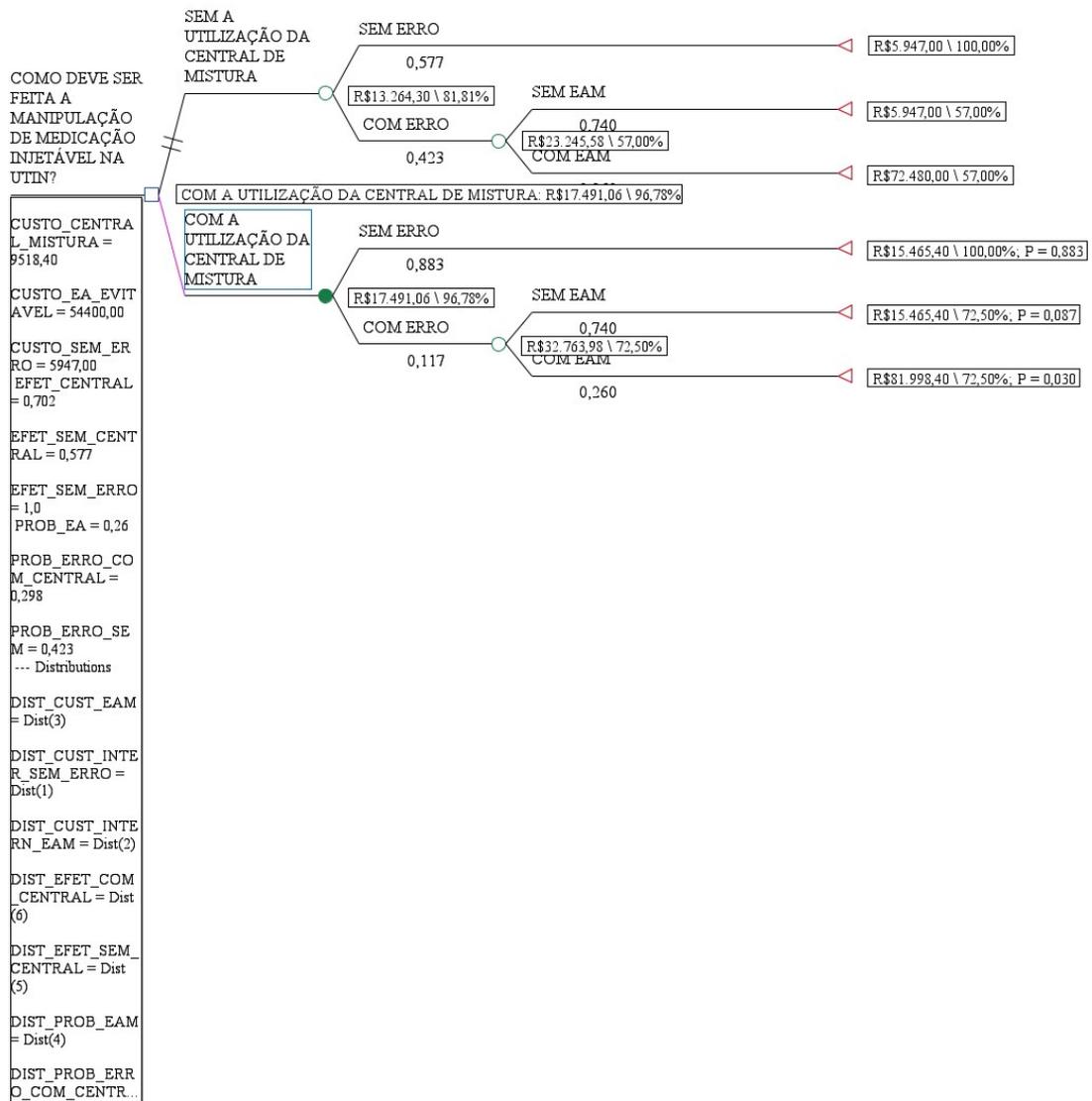
Fonte: Probabilidades e custos imputados no Modelo de Árvore de Decisão organizado pela autora, 2017.

9 RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A árvore de decisão, após *Roll Back* (figura 6), mostrou que a Central de Mistura Intravenosa pode ser a melhor estratégia para interceptar erros no preparo de medicamentos intravenosos e evitar EAM.

A Figura 5 mostra que a Central de Mistura Intravenosa é mais custo-efetiva que o preparo tradicional realizado pelo Enfermeiro dentro da unidade, embora essa não tivesse sido dominada por aquela.

Figura 5: Modelo da Árvore de Decisão após *Roll Back*



Fonte: Modelo Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage® após *Roll Back*, 2017.

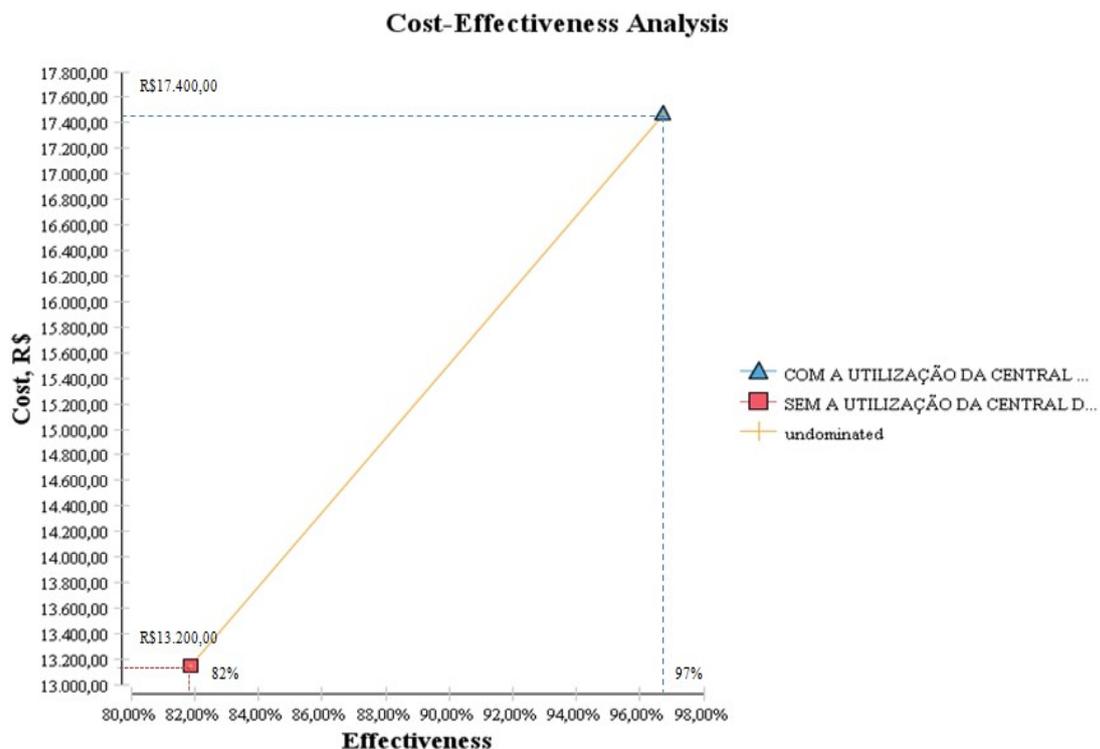
Como não houve uma estratégia dominante e outra dominada, como pode ser constatado no gráfico de custo-efetividade, mostrado na Figura 6, qualquer uma das estratégias pode ser custo-efetiva, dependendo da disposição de pagar.

O gráfico de custo-efetividade demonstrou que é possível, no caso base, obter uma efetividade média de até 0.96, o que corresponde evitar EAM relacionado à dose, em 96% dos medicamentos intravenosos preparados, utilizando a Central de Mistura Intravenosa, a um custo que pode variar de R\$ 17.400,00 a R\$ 17.600,00. Utilizando cenário de referência de preparo de medicamentos injetáveis realizada pelo Enfermeiro dentro da UTIN, uma

efetividade de até 0.82 pode ser obtida a um custo que pode variar entre R\$ 13.000,00 a R\$ 13.200,00 (Figura 6).

A análise revelou que o cenário de referência, preparo realizado pelo Enfermeiro, embora tenha o menor custo, tem também menor efetividade. Diferentemente, a Central de Mistura Intravenosa apresentou maior custo e maior efetividade.

Figura 6: Gráfico da análise de Custo-Efetividade



Fonte: Modelo de Custo-efetividade após análise da Arvore de Decisão proposta pela autora, com uso do software Treeage®, 2017.

Considerando a análise determinística e a disposição de pagar (*Willingness to Pay* – WTP), que, no caso base é de R\$ 28.105,41, a melhor estratégia para evitar EAM relacionado ao preparo dos medicamentos intravenosos seria a Central de Mistura Intravenosa.

A possibilidade de se reduzir ainda mais a ocorrência desse tipo de EAM durante o preparo de medicamentos intravenosos, em UTIN, utilizando a Central de Mistura Intravenosa, sempre deverá ser objetivo das Boas Práticas de Manipulação em Farmácia e precisa ser considerada pela equipe e pelos tomadores de decisão.

A redução na taxa de EAM por erro de dose, quando se utiliza a Central de Mistura Intravenosa, representado por um EAM evitado pode representar uma economia significativa

de recursos e vidas salvas, tendo em vista o potencial de morte relacionado a esses eventos. Nesse sentido, a análise de custo-efetividade revelou uma ICER de R\$ 26.785,61 um pouco abaixo do limiar de disposição de pagar definido no caso-base.

Esse ICER significa dizer que, para se obter mais uma unidade de percentual de probabilidade (medida de efetividade), ou seja, para ganhar mais 1% de probabilidade de evitar EAM, se faz necessário gastar R\$ 26.785,61 a mais (Quadro 7).

Quadro 7: Quadro de Ranking de Custo-Efetividade

Cenários	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo (R\$)	Custo Incremental	RCEI (ICER)	CE Média
COM A UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA	0,9678	0,1578	17.491,06	4.226,77	26.785,61	18.073,01
SEM A UTILIZAÇÃO DA CENTRAL DE MISTURA	0,81	0	13.264,29	0	0	16.375,66

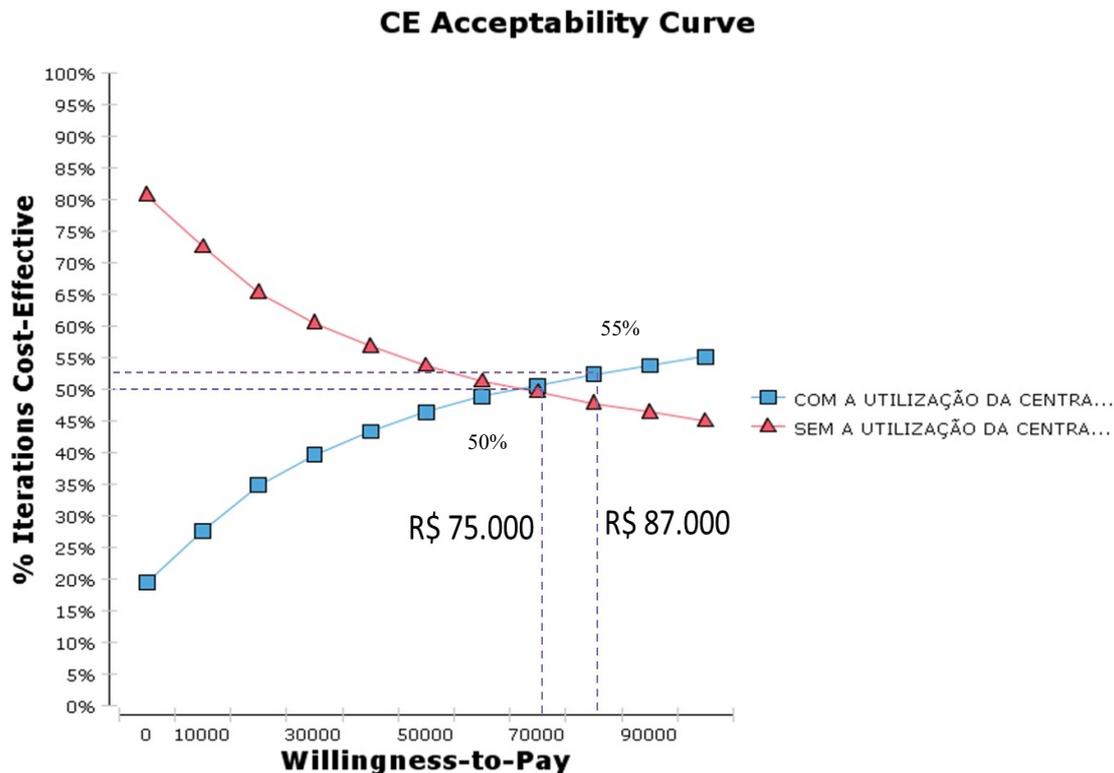
Fonte: *Text Report* da análise de custo-efetividade do Modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage®, 2017.

Como existem muitas incertezas na variabilidade dos custos e das probabilidades de ocorrência de EMA, assim como da efetividade da Central de Mistura Intravenosa analisada em cada um dos cenários do caso base, não seria oportuno fazer qualquer recomendação sem antes tratar probabilisticamente tais incertezas.

A curva de aceitabilidade (Figura 7) mostra que a probabilidade de a Central de Mistura Intravenosa ser mais custo-efetiva que o cenário de referência passa a ser maior a partir de um limiar de disposição de pagar um pouco mais de R\$ 87.000,00, bem acima do limiar de disposição de pagar R\$ 28.105,41, no qual a probabilidade da Central de Mistura Intravenosa ser custo-efetiva é de pouco mais de 55%.

A partir de um desembolso de R\$ 75.000,00, teremos 50% de probabilidade de ambos os cenários serem de custo-efetividade. Diante desse exposto, cabe mencionar custo de oportunidade, que seria nada mais do que o valor do recurso no seu melhor uso alternativo.

Figura 7: Gráfico de Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade



Fonte: Análise de Custo-Efetividade do Modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage®, 2017.

10 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

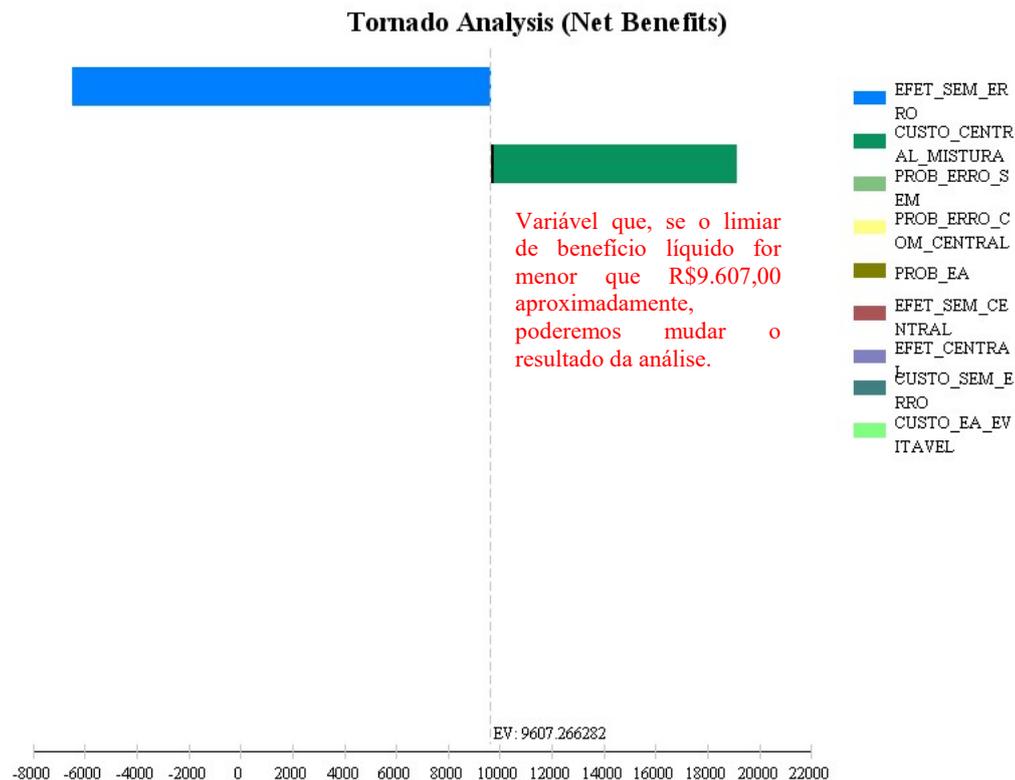
Na análise de sensibilidade determinística univariada, o Diagrama de Tornado (NB/WTP R\$ 28.105,41) mostra que os parâmetros imputados nas variáveis representam discreto impacto no modelo proposto, o que significa dizer que, caso fossem alterados os seus parâmetros, muito provavelmente algumas alterações seriam observadas no resultado final.

O Diagrama de Tornado revelou, com base no benefício líquido e no valor esperado de R\$ 9.607,69 (figura 8), que a variável custo da internação, utilizando a Central de Misturas Intravenosas (CUSTO_CENTRAL_MISTURA) tem um grande efeito potencial no valor esperado, dado o alcance determinado por essa variável no modelo, que pode ser de R\$ 10.000,00 (limiar abaixo do qual poderá determinar uma mudança na melhor estratégia) a R\$ 19.000,00.

Para essa variável, o limiar do valor esperado de Benefício Líquido Monetário é de aproximadamente R\$ 10.000,00, o que significa dizer que, considerando essa variável, se o Benefício Líquido Monetário estiver abaixo desse valor, pode mudar o resultado da análise,

passando a ser mais custo-efetivo a utilização da Central de Mistura Intravenosa. Da mesma forma, a variável efetividade sem ocorrência de erro (EFET_SEM_ERRO) apresentou limiares, sendo esses bem próximos do valor esperado de Benefício Líquido Monetário, de R\$ 9.607,69.

Figura 8: Diagrama de Tornado (Benefícios Líquidos)



Fonte: Diagrama de Tornado após análise de sensibilidade determinística univariada do modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora, com uso do software Treeage®, 2017.

11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Na análise probabilística foram realizadas 10.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem para tratar das incertezas relacionadas à variabilidade dos parâmetros imputados no modelo. Foram gerados gráficos do tipo dispersão (Scatterplot) de custo-efetividade e de custo-efetividade do ICER (Com a utilização da Central de Mistura Intravenosa x Sem a utilização da Central de Mistura Intravenosa), considerando um intervalo de confiança, representado pela elipse, de 95% e o limiar de disposição para pagar de R\$ 56.000,00 (duas vezes o PIB *per capita* que seria R\$ 28.105,41).

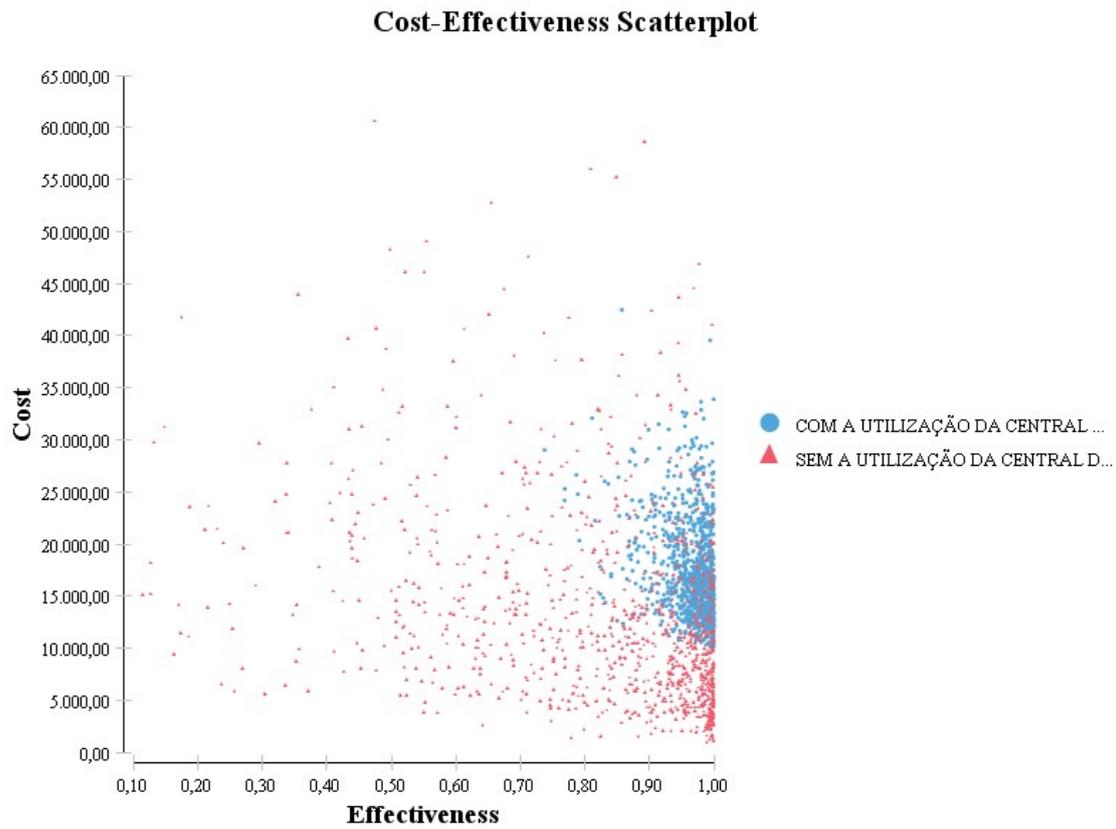
Na figura 9, podemos constatar no Scatterplot que a efetividade da Central de Mistura Intravenosa variou entre 75 e 95% (círculo azul no gráfico), com pouca dispersão. Com relação aos custos, a dispersão foi um pouco maior, com maior concentração das simulações entre as faixas de R\$ 10.000,00 a R\$56.000,00.

O Scatterplot revela ainda uma grande dispersão em relação à efetividade do preparo tradicional realizado pelo Enfermeiro (triângulo vermelho no gráfico), variando entre 10% e 100%, com maior concentração das simulações na faixa de 50% a 100%. Em relação aos custos, a dispersão foi bem parecida com a dispersão observada na Central de Mistura Intravenosa, porém com uma variabilidade discretamente maior.

Em todas as 10 mil simulações ultrapassaram o limiar de disposição de pagar de pouco mais de R\$ 28.000,00, o que diminui a incerteza do modelo no que se refere à opção pela incorporação da Central de Mistura Intravenosa, considerando esse limiar de disposição para pagar.

A análise probabilística demonstrou ser muito grande a probabilidade de a Central de Mistura Intravenosa ser realmente mais custo-efetiva que o preparo tradicional realizado pelo Enfermeiro, ratificando o que já havia sido revelado pela curva de aceitabilidade, que demonstrou que a Central de Mistura Intravenosa passa a ter maior probabilidade de ser custo-efetiva comparada ao preparo tradicional realizado pelo enfermeiro, a partir de um limiar de aproximadamente R\$ 10.000,00.

Figura 9: Scatterplot do Custo-Efetividade



Fonte: Análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo) do Modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage®, 2017.

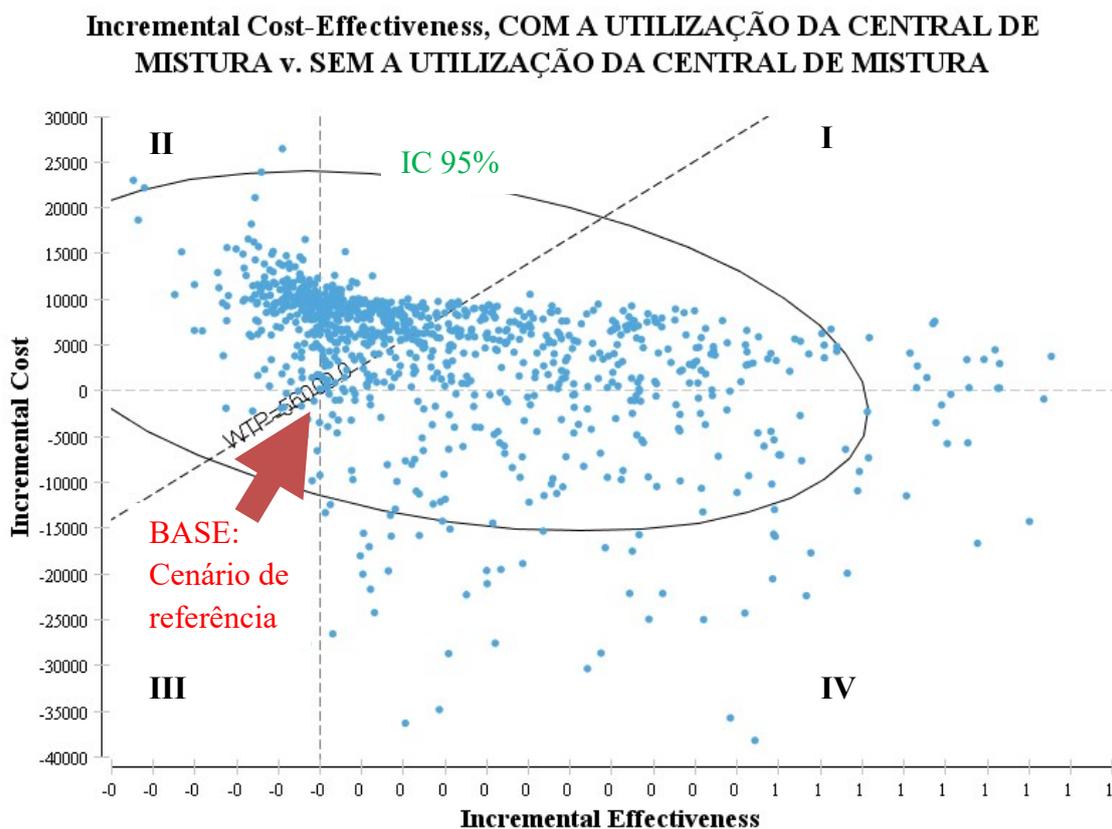
Nas Figuras seguintes, 10 e 11, temos os Scatterplotters ICER. Com o objetivo de facilitar o entendimento desses gráficos, seguimos as recomendações das estratégias de estudos de avaliação econômica: colocamos a tecnologia mais cara como a referência. No nosso estudo se tratou da Central de Mistura Intravenosa e, no ponto de intersecção do plano cartesiano, usamos a tecnologia mais barata; neste caso, o cenário de referência e preparo de medicamentos realizado por enfermeiros. Devemos considerar dobrar a disposição de pagar por conta do intervalo de confiança, o elíptico do intervalo de confiança. Então, neste caso, usamos o limiar de disposição de pagar de R\$56.000,00 (duas vezes o PIB *per capita* que seria R\$ 28.105,41).

Dentro da elipse presente no gráfico, temos o Intervalo de Confiança (IC) de 95%, assim o Scatterplot do ICER mostra uma concentração de pontos azuis, que nada mais são do que simulações de cenários, considerando a utilização da Central de Mistura Intravenosa. As simulações acima do plano cartesiano, nos quadrantes I e II, evidencia que não seria custo-efetiva essa tecnologia, além de estar acima do limiar de disposição de pagar definido. Já nos

quadrantes I e IV, abaixo do plano cartesiano, mostra que a tecnologia pode ser custo efetiva, além de estar abaixo do limiar.

O gráfico mostra dispersão das simulações, tanto em relação ao custo incremental quanto em relação à efetividade incremental, quando comparamos a utilização da Central de Mistura Intravenosa com o cenário de referência, preparo realizado pelo enfermeiro. Encontramos simulações abaixo do limiar de aceitabilidade da disposição de pagar, porém ainda assim evidenciamos uma maior concentração de simulações nos quadrantes IV e I, colocando a tecnologia como custo-efetiva. Cabe ressaltar que a diferença de ser ou não custo-efetiva é muito pequena, o que já havíamos observado no Gráfico de Custo Efetividade, onde o limiar é muito pequeno, e dependendo da disposição de pagar qualquer uma das duas tecnologias pode ser custo-efetivas, pois não houve dominância.

Figura 10: Gráfico Incremental do Custo-Efetividade com taxa de interação de 1:1000



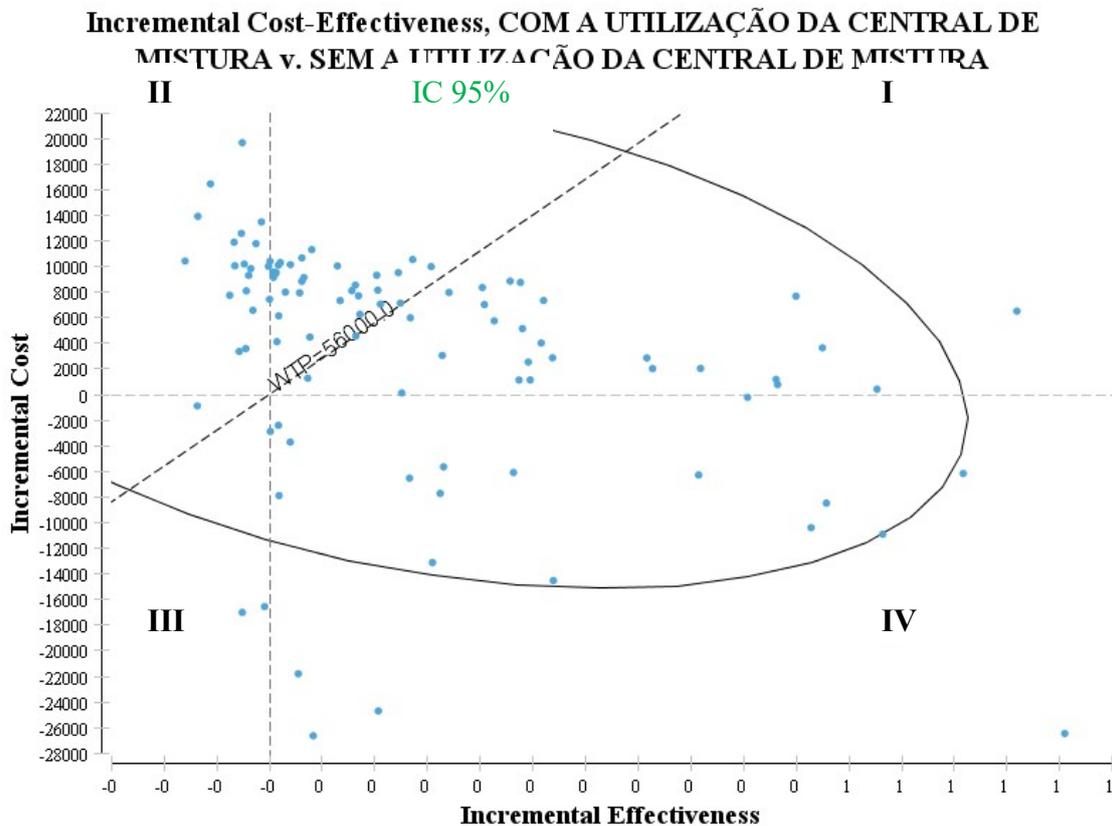
Fonte: Análise de sensibilidade probabilística do Modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage®, 2017.

A imagem das simulações observadas na Figura 10 não permite constatar com segurança e facilidade como se comportou as simulações em termos de dispersão. Para

garantir maior visibilidade e entendimento, reduzimos o limiar de interação na Figura 11, trabalhamos com 1:100.

Numa contagem manual, comparamos a incidência de simulações presentes nos quadrantes I e IV, dentro do limiar de disposição de pagar, com as simulações presentes no quadrante II, acima do limiar de disposição de pagar. Constatamos, mesmo que de forma grosseira, que a garantia da efetividade da Central de Mistura Intravenosa sofre pouca influência do valor a ser investido, acima ou abaixo do limiar de disposição de pagar: a variação de simulações foi quase que imperceptível.

Figura 11: Gráfico Incremental do Custo-Efetividade com taxa de interação de 1:100



Fonte: Análise de sensibilidade probabilística do Modelo de Árvore de Decisão proposto pela autora e criado com uso do software Treeage®, 2017.

Portanto, a análise de sensibilidade probabilística permite recomendar, ainda com alguma cautela, a utilização da Central de Mistura Intravenosa, que poderá ser mais custo-efetiva para reduzir a taxa de eventos adversos medicamentosos relacionados aos erros de medicamentos durante o preparo de medicamentos intravenosos na UTIN, caso se admita um

limiar de disposição de pagar de R\$ 56.000,00 (duas vezes o PIB *per capita* que seria R\$ 28.105,41) ou mais.

12 DISCUSSÃO

Os resultados do estudo estimaram a razão de custo-efetividade da utilização da Central de Mistura Intravenosa para redução de eventos adversos relacionados a erros de dose, no preparo de medicamentos intravenosos em UTIN. Em qualquer um dos cenários, com a Central de Mistura Intravenosa ou de forma tradicional onde o enfermeiro prepara os medicamentos dentro do setor, podem ocorrer os EAM, acarretando injúrias aos RN, além de gastos desnecessários dos recursos hospitalares para o tratamento dos danos.

O modelo proposto no estudo possui incertezas. Incertezas essas que são paramétricas, no sentido que utilizamos pressupostos para imputar os valores no modelo de árvore decisão. Para tal, uma breve revisão da literatura foi realizada sobre a efetividade do uso da Central de Mistura Intravenosa no preparo dos medicamentos intravenosos e no preparo realizado pelo enfermeiro dentro do setor.

Considerando uma escala de valoração da confiabilidade das evidências científicas, muito embora o valor dos estudos observacionais e revisões possam ser reduzidos, na ausência de dados mais consistentes, e para fins de avaliação de efetividade, sua contribuição pode ser bastante útil para compreensão da problemática deste estudo. Convém ressaltar as dificuldades encontradas para estimar a efetividade dos cenários analisados no estudo, diante da escassez dos estudos abordando essa temática, sobretudo, desenvolvidos no Brasil.

Além de incertezas estruturais, a estrutura do modelo de árvore decisão, apesar das suas limitações, alcançou resultados satisfatórios de caráter inicial para estudo da temática.

Foi realizada a estimativa dos custos de preparo de medicamentos intravenosos com ou sem a utilização da Central de Mistura Intravenosa em RN internados em UTIN, bem como os custos relacionados aos EAM. Tomaram-se como referência as tabelas de reembolso do SUS para internações em UTIN no estado do Rio de Janeiro (Sistema de Informações Ambulatoriais e Hospitalares).

Uma análise de sensibilidade do modelo, incorporando variações nos valores utilizados tanto para custos quanto para efetividade, foi realizada, não existindo impacto tão significativo de tais variações nos resultados finais obtidos. O modelo proposto foi avaliado de forma a testar sua sensibilidade diante de possíveis variações nos parâmetros imputados a sua construção, percebendo-se que a alteração no custo da internação, utilizando a Central de

Mistura Intravenosa (CUSTO_CENTRAL_MISTURA) e a efetividade do cenário de referência (EFET_SEM_CENTRAL) poderia alterar o resultado final.

Um dos grandes desafios para o SUS é a implementação de soluções de grande impacto funcional, aliada a um baixo custo operacional que possam contribuir para a melhoria da qualidade do setor, facilitar o acesso, prover organização e agilidade à assistência à saúde. Essa resistência à necessidade de alto investimento financeiro, sem considerar os benefícios justificáveis oferecidos, tem mostrado a não ocorrência da implantação da Central de Misturas Intravenosas, um dos requisitos na adoção do sistema de distribuição por dose unitária.

Avaliando as questões técnicas, terapêuticas e econômicas para a UTIN frente à implantação da Central de Misturas Intravenosas, temos: ordem técnica (redução de erros de medicação, garantia da técnica asséptica e manutenção da integridade físico-química); ordem terapêutica (integração da equipe assistencial multidisciplinar e aprimoramento do conhecimento técnico, garantindo maior segurança e melhor tratamento ao cliente); e ordem econômica (redução de custos da terapia intravenosa e a economia pelo trabalho centralizado de preparo) (MENDONÇA, 1996).

A *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) cita a distribuição por dose unitária e o sistema para preparação de medicamentos intravenosa realizados pela farmácia como recomendações importantes para evitar erros de medicamentos em um hospital (CASSIANI et al., 2005).

Há uma necessidade de revisar os sistemas tradicionais de preparo de medicamentos intravenosa, pois se questiona sobre o preparo dos medicamentos injetáveis realizado pelo enfermeiro, considerando a ausência de técnicas de assepsia no preparo dos medicamentos e manuseio incorreto na utilização do material. Isso dificultaria assegurar uma manipulação eficaz, eficiente e responsável.

Opitz (2006) traz a avaliação de 1.129 doses manipuladas na forma tradicional, pelo enfermeiro dentro do setor. 1.026 (90,9%) dessas doses estavam incoerentes nos seguintes itens: lavagem das mãos, proteção de medicamentos fotossensíveis e desinfecção das ampolas e preparo com muito tempo de antecedência.

Garantir a assepsia é um dos itens essenciais para garantir a segurança do medicamento a ser administrado. Para tal, o local para manipulação pode interferir no preparo dos medicamentos, então recomenda-se realizar essa tarefa em local adequado e reservado. Com a Central de Mistura Intravenosa, a técnica de assepsia no preparo dos medicamentos intravenosos é garantida.

Com a implantação do sistema de distribuição por dose unitária, observou-se em estudos publicados uma redução nos erros de 13% para 7,20% (ARAÚJO et al., 2010). Numa equipe multidisciplinar, dificilmente o erro de medicamentos tem uma única causa (LEAPE, 2000), trazemos assim a responsabilidade da farmácia, que, no âmbito hospitalar, deve estar envolvida com esses erros de medicamentos. Com a distribuição dos medicamentos injetáveis unitarizados, manipulados pela Central de Misturas Intravenosas, proporciona-se uma redução dos erros de medicamentos relacionados à fase de manipulação.

A existência da Central de Misturas Intravenosas exige maior interação da equipe multidisciplinar da unidade, pois o farmacêutico debate com a equipe médica o medicamento prescrito e posteriormente com a equipe de enfermagem o medicamento já preparado, proporcionando uma melhoria da qualidade da assistência prestada ao paciente (GOMES e REIS, 2000). Essa integração multidisciplinar agrega à vida profissional de cada componente, com a ampliação de conhecimentos e interação pessoal, características de ordem terapêutica, que propiciam maior qualidade e segurança no tratamento dos clientes.

De ordem econômica, a centralização do preparo de medicamentos injetáveis influencia na redução do custo, principalmente com a utilização racional dos medicamentos. Estudos realizados pelo Instituto da Criança mostraram que, com a disposição de medicamentos unitarizados, a farmácia reduz o consumo interno em até 35% (ARAÚJO et al., 2010).

Segundo Ryan (apud Wilken & Bermudez, 1999), os gastos relacionados à implantação da Central de Mistura Intravenosa, em relação aos custos totais do hospital, representariam um valor em torno de 5% a 20% com crescimento médio de 25% ao ano. Portanto, torna-se de extrema importância a existência de sistemas de distribuição de medicamentos que racionalizem este processo.

Na prática, com a implantação da Central de Mistura Intravenosa, observa-se grande influência na equipe de enfermagem, uma vez que no cenário tradicional, onde o enfermeiro prepara o medicamento dentro da UTIN, ambiente extremamente agitado pela complexidade da assistência, há a possibilidade de acarretar inconformidade medicamentosa. Nessa situação, faz-se necessário propiciar um ambiente seguro para o preparo de medicamentos (ARAÚJO et al., 2010).

A Central de Misturas Intravenosa pode reduzir de 8h para 2h o tempo gasto pelo enfermeiro para a administração de medicamentos injetáveis (ARAÚJO & SABATES, 2010), proporcionando disponibilidade de tempo a esses profissionais para realização de suas atividades de forma mais segura.

Considerando que o consumo do tempo dos profissionais de saúde pode ser traduzido em preço-tempo, evidenciamos outra economia na centralização do preparo de medicamentos (MOTA et al., 2008), que seria o enfermeiro deixando de exercer a atividade de preparo de medicamentos intravenosos e passando a responsabilidade para farmácia, em equipe menor.

Para os clientes, neste caso RN na grande maioria prematura, a implantação da Central de Mistura Intravenosa representa maior segurança e qualidade no tratamento. Para a instituição; a proporção de substancial economia, e, para o profissional; a ampliação de conhecimentos, maior integração à equipe com serviço mais seguro. Especificamente na Farmácia, essa implantação permite o retorno da atividade de preparo de medicamentos, que é de fato sua responsabilidade.

13 CONCLUSÃO

Até a finalização desse estudo, nenhum outro que tivesse avaliado o custo-efetividade desta tecnologia, demonstrando se o preparo de medicamentos pela Central de Mistura Intravenosa na população de clientes neonatais em UTI era uma alternativa mais custo-efetiva que a utilização do cenário tradicional, onde o enfermeiro prepara os medicamentos dentro do setor, foi encontrado.

Os resultados desta análise econômica podem representar uma nova perspectiva para a abordagem da problemática dos EAM relacionados ao preparo de medicamentos intravenosos nas UTIN, quase sempre abordada na literatura científica a partir de dois enfoques quase sempre dissociados um do outro.

O primeiro, baseado na preocupação com o crescente aumento das taxas de EAM nessas unidades, o que tem concorrido para o avanço do conhecimento científico acerca da melhor estratégia para reduzi-los, e o segundo enfoque relacionado ao crescente aumento dos custos hospitalares associados à incorporação de tecnologias e ao próprio EA, tornando-se explícito o crescente número de estudos publicados sobre o tema, ainda que seus resultados não tenham força de evidência para oferecer suporte sólido para condutas sobre essa situação e, no Brasil, eles ainda sejam incipientes.

A nova perspectiva apontada pelos resultados desta análise de custo-efetividade expande a discussão para além dos horizontes das análises isoladas de efetividade e dos custos das estratégias para a redução de EAM em UTIN, considerando em um mesmo estudo, os custos e os benefícios da adoção de uma ou outra estratégia, chamando atenção para a efetividade obtida com a estratégia em termos de percentual de EAM evitados, relacionados ao erro no preparo de medicamentos intravenosos.

Como, ao evitarmos EAM, estamos proporcionando ganhos de benefícios para a população estudada, e este benefício é tão maior quanto maior for a efetividade da estratégia utilizada, o estudo demonstrou que utilizar Central de Mistura Intravenosa é mais custo-efetivo do que manter o cenário onde o enfermeiro prepara os medicamentos intravenosos no espaço da UTIN.

Sendo assim, uma vez que utilizar a Central de Mistura Intravenosa pode ser mais custo-efetivo, dependendo da disposição de pagar, o possível acanhamento para adotar esta estratégia poderia ser tão somente de ordem orçamentária. Assim, como complemento necessário ao estudo, sugere-se que seja realizada uma análise de impacto orçamentário da adoção da estratégia mais custo-efetiva para a população-alvo, o que não foi possível nessa análise econômica por causa da falta de embasamento teórico.

Notamos que a maioria dos estudos voltados para identificação de erros de medicamentos expressam dificuldades de obter os dados e tal dificuldade se torna mais evidente em hospitais brasileiros. Estudos que visem à identificação de erros de medicamentos devem ser parte integrante das atividades de pesquisas dos profissionais de saúde. Somente com o conhecimento de como ocorrem e de suas causas podem-se propor medidas de correção, redução e de prevenção. É preciso mudar o enfoque da administração das instituições de saúde para a qualidade da assistência.

Para finalizar, é importante destacar que, uma vez que os objetivos do trabalho foram alcançados, em termos de contribuições deste estudo, merece ser destacada a contribuição do estudo para o Sistema Único de Saúde. De forma incipiente, o SUS começa a incorporar estudos de avaliação tecnológica em saúde e análise econômicas, para informar decisões. Dessa forma, acredito que essa análise econômica, ainda que possa se caracterizar como uma experiência primeira, e, mesmo que ainda possa conter algumas limitações e incertezas, sobretudo no que se refere à estrutura do modelo e aos parâmetros imputados, pode ter alguma utilidade diante de eventuais demandas para incorporação da Central de Mistura Intravenosa em UTIN, auxiliando os gestores e profissionais de saúde no processo de tomada de decisão.

14 REFERÊNCIAS

ALVES M.V.M.F.F. *et al.* Perfil dos pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital escola do interior de São Paulo. *Ciência, Cuidado e Saúde*, v. 13, n. 2, p. 294-301, 2014. <http://hdl.handle.net/11449/136922>

ANACLETO T.A., PERINI E., ROSA M.B., *et al.* Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. *Clinics (Sao Paulo)*, 2005, 60(4):325-332.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/zH5>>. Acesso em: 18 de abril de 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Glossário Brasília (DF); c 2005-2009 Erro de medicação [acesso em 12 abr. 2010]. Disponível em: <<http://websphere.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/farmacovigilancia/>>. Acesso em: 14 de abr 2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Ministério da Saúde. Brasil. Como a Anvisa vê o uso off-label de medicamentos. Brasília, 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Ministério da Saúde. Brasil. Portaria Nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Ministério da Saúde. Brasil. Resolução RDC 45, de 12 de março de 2003. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais (SP) em Serviços de Saúde. Disponível em URL: http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-desaudef/terapia-nutricional-1/RES_045.pdf.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Rede sentinela. Brasília. Ministério da Saúde, 2001. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinelas/areas_diretas.htm.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Resolução RDC nº 04 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília (DF): MS; 2009.

ARAUJO, S. A. N; SABATES, A. L. Aspectos facilitadores do Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária para a enfermagem. *ConScientiae Saúde*, Mooca, SP, v. 9, n. 1, p. 47-58, 2010. Disponível em: <<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/929/92915037007.pdf>>.

BELELA A.S.C, PEDREIRA M.L.G, PETERLINI M.A.S. Erros de medicação em pediatria. *Rev Bras Enferm.* 2011; 64(3): 563-9.

BEHRMAN, R.E; BUTLER, A.S. Eds: *Preterm birth: Causes, consequences, and prevention.* Washington, DC; National Academies Press; 2007.

BLENCOWE H, COUSENS S, CHOU D, OESTERGAARD M, SAY L, MOLLER A.B, KINNEY M, LAWN J; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013; 10 Suppl 1:S2.

BRASIL. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente.** Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documentoreferenciaprogramanacionalseguranca.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos.** – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução 196. 1996. Brasília: CNS; 1996.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Tecnovigilância: abordagens de vigilância sanitária de produtos para saúde comercializados no Brasil/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 629 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Glossário Brasília (DF); c 2005-2009. Erro de medicação Disponível em: <<http://websphere.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/farmacovigilancia/>>. Acesso em 12 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 145p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 96 p. : il.

BRASIL. Sistema de Informação Sobre Mortalidade – SIM. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dashboard/mortalidade/infantil.show.mtw>. Acesso em: 01 de Junho de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Brasília-DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: MS; 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais. Brasília: MS, 2013. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2017.

BRASIL. **Resolução RDC nº. 63**, de 24 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3fcb208049af5f1e96aeb66dcbd9c63c/RDC+36+de+25_11_2011+Vers%C3%A3o+Publicada.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 18 de abril de 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação econômica em saúde**: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde. Brasília: MS; 2008. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_desafios_gestao_sus.pdf>. Acesso em: 12 de maio 2017.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso humano em farmácias e seus anexos. Diário Oficial da União; Suplemento nº195, 09/10/2007, seção 1, p.29.

BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. **Decision Modelling for Health Economic Evaluation**. 2007.

CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTO DE SAÚDE - CNES. Disponível em: <http://cnes2.datasus.gov.br>. Acesso em: Junho, 2017.

CARVALHO V.T, CASSIANI S.H.B. Erros na medicação e consequências para os profissionais de enfermagem e clientes: um estudo exploratório. Rev Latino-Am Enfermagem. 2002 jul./ago;10(4):523-9.

CARVALHO, M de; VIEIRA, A.A.. Erro médico em pacientes hospitalizados. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 78, n. 4, p. 261-268, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572002000400004&lng=en&nrm=iso

CASSIANI S.H., GIMENES F.R., MONZANI A.A. O uso da tecnologia para a segurança do paciente. Revista Eletrônica de Enfermagem [Internet], 2009, 11(2):413-417.

CASSIANI, S. H. B.; TEIXEIRA, T. C. A.; OPITZ, S. P.; LINHARES, T. C. O sistema de medicação nos hospitais e sua avaliação por um grupo de profissionais. Rev. Esc. Enferm. – USP, Ribeirão Preto, SP, v. 39, n. 3, p. 280- 287, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v39n3/05.pdf>

CFE. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 491 de 26 de novembro 2008. Dispõe sobre a correção dos valores das anuidades e taxas devidas aos Conselhos Federal e Regionais de Farmácia. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/491.pdf>.

CHAPPELL K, NEWMAN C. Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: 483-484.

COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. Parecer normativo nº002/2015. Parecer técnico sobre dispensação de medicamento por profissional Enfermeiro. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/parecer-normativo-no-0022015-2_37029.html.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Monitoramento do horizonte tecnológico.** 2014. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias>>. Acesso em: 27 abril de 2017.

CORRIGAN J.M. et al. **Crossing the quality chasm**: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

COSTA R. Saberes e práticas no cuidado ao recém-nascido em terapia intensiva na década de 1980 em Florianópolis [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2009.

_____. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>> Acesso em: 28 jan. 2017.

DAMIAN A; WATERKEMPER R; PALUDO CA. Perfil de neonatos internados em unidade de tratamento intensivo: estudo transversal. Arq. Ciênc. Saúde. 2016 abr-jul; 23(2)100-105.

DE VRIES E.M. et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. **Quality & Safety in Health Care**, n.17, p.216-223, 2008.

EICHENWALD, EC; STARK, AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17; 358(16):1700-11.

ESQUÉ RUIZ MT, et al. Los errores de tratamiento en una unidad neonatal, uno de los principales acontecimientos adversos. *An Pediatr (Barc)*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.009>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Sistema Integrado de Pesquisas Domiciliares - SIPD [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2015 [citado 2017 fev 2]. (Texto para discussão; 24). Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/135/rc_2015_v42.pdf

INGELFINGER, JR: Prematurity and the legacy of intrauterine stress. N Engl J Med 356: 2093, 2007.

FERREIRA, L. A. et al. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. Revista Eletrônica de Farmácia, v. 8, n. 3, p. 114-126, 2011.

FREITAS A.R. Vigilância sanitária na farmácia hospitalar: o sistema de distribuição de medicamentos por dose unitária (SDMDU) em foco. Monografia de Especialista em Vigilância Sanitária de Serviços de Saúde. Rio de Janeiro, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ/MS, 2005: 88p. Disponível em: <>. Acesso em: 02 fev. 2011, 20h.

GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. 1ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

GOODMAN C. S. HTA 101: **Introduction to Health Technology Assessment**. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2014.

GRAY, JE; GOLDMANN, DA. Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patientis, unique issues. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. London, v.89, nº 6, p. 472-473, Nov. 2004

HADDIX A. C; TEUTSCH S. M; CORSO P. S. **Prevention effectiveness**. A guide to decision analysis and economic evaluation. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2002.

HOFMAN, PL; REGAN, F; JACKSON, WE; et al.: Premature birth and later insulin resistance. N Engl J Med 351: 2179, 2004.

HOVI, P; ANDERSSON, S; ERIKSSON, JG; et al.: Glucose regulation in young adults with very low birth weight. N Engl J Med 356: 2053, 2007.

IAMS J.D, ROMERO R, CULHANE J.F, GOLDENBERG R.L.J.D; ROMERO, R; CULHANE, J.F; GOLDENBERG, R.L. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. , Lancet. 2008 Jan 12; 371(9607):164-75.

KAIJSER, M; BONAMY AK, AKRE O, CNATTINGIUS S, GRANATH F, NORMAN M, EKBOM A. Perinatal risk factors for diabetes, in later life. *Diabetes*. 2009 Mar; 58(3): 523-6

KALIKSTAD B., SKJERDAL A., HANSEN T.W. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child*. 2010;95:745-8.

KASSAR S.B., MELO A.M.C., COUTINHO S.B., LIMA M.C., LIRA P.I.C. Determinants of neonatal death with emphasis on health care during pregnancy, childbirth and reproductive history. *J Pediatr*. 2013;89(3):269-77.

KOHN L.T, CORRIGAN J.M, DONALDSON M.S. Errors in the health care: a leading cause of death and injury. In: *To error is human: building a safer helth system*. Washington DC: Committee on Quality of Health Care in America, National Academy of Instituite of Medicine; 2000. p 26-48.

KRAMER M.S., PAPAGEORGHIOU A, CULHANE J, BHUTTA Z, GOLDENBERG RL, GRAVETT M, IAMS JD, CONDE-AGUDELO A, WALLER S, BARROS F, KNIGHT H, VILLAR J. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):108-12.

KRAMER M.S. Born too small or too soon. *Lancet Glob Health*. 2013 Jul; 1(1):e7-8.

LANSKY S., FRICHE A.A.L., SILDA A.A.M, CAMPOS D., BITTENCOURT S.D.A, CARVALHO M.L., et al. Pesquisa Nascir no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. *Cad Saúde Pública*. 2014; 30 Supl:S192-207.

LANZILLOTTI L.da S., SETA M.H., ANDRADE C.L, MENDES JUNIOR W.V. Adverse events and other incidents in neonatal intensive care units. *Cien Saude Colet*. 2015;20:937–46.

LAWN, J.E. et al. Newborn survival in low resource settings- are we delivering? *BJOG*, v.116, suppl.1., p.49–59, 2009.

LAWN J.E, BLENCOWE H, OZA S, YOU D, LEE A.C, WAISWA P, LALLI M, BHUTTA Z, BARROS A.J, CHRISTIAN P, MATHERS C, COUSENS S.N; Lancet Every Newborn 81 Study Group. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet. 2014 Jul 12; 384(9938):189-205.

LAWN J.E, COUSENS S, ZUPAN J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005 Mar 5-11;365 (9462):891-900.

LEAPE, L. L.; KABCENELL, A. I.; GANDHI, T.K.; CARVER, P.; NOLAN, T. W.; BERWICK, D. M. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. Jt Comm J Qual Improv. v. 25, n. 6, p. 321-331, 2000.

LEITE H. J. D. **Vigilância sanitária em serviços de saúde: riscos e proteção à saúde em serviços de hemodiálise.** 2007.v127f. (Tese de Doutorado) - Instituto de Saúde Coletiva Salvador, Bahia, 2007.

LEHMANN CU, KIM GR. Prevention of medication errors. Clin perinatol. 2005;32:107-23.

LERNER, R.B. de M.E. et al. Erros medicamentosos em unidade de terapia intensiva neonatal. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 166-170, mar/abr. 2008.

LIU L, JOHNSON H.L, COUSENS S, PERIN J, SCOTT S, LAWN J.E, RUDAN I, CAMPBELL H, CIBULSKIS R, LI M, MATHERS C, BLACK R.E, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet, 2012, 379:2151-61.

MALTA N.G. Rastreabilidade de medicamentos na farmácia hospitalar. Revista Pharmacia Brasileira, 2010/2011, XII(79). Disponível em: . Acesso em: 23 fev. 2017.

MARLOW, N; WOLKE, D; BRACEWELL, M.A; SAMARA, M. Neurologic and development disability at six year of age after extremely preterm birth. N Engl J Med 352: 9, 2005.

MARTÍNEZ-TUTOR, M. J. Evaluación económica de la centralización de mezclas intravenosas. *Farmacia Hospitalaria*, v. 30, p. 351-358, 2006.

MAYER C, JOSEPH K.S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Feb; 41(2):136-45.

MENDONÇA, S.G.S. **Dose unitária em pediatria - central de misturas endovenosas**. São Paulo, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria MS/GM nº 529/2013**. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html>. Acesso em 12 mar. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 192p.a

MORAES A.G; BUSTAMANTE T.F; GONÇALVES T.A; FERREIRA G. Estudo Sobre a Mortalidade em UTI Neonatal de um Hospital Escola no Sul de Minas. *Revista Ciências em Saúde*, v. 4, n. 2, abr-jun 2014. http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/view/231/200.

MORAZ G et al. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 10, p. 3211-3229, 2015.

MOURAD Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

NADZAN D.M. A System Approach to Medication Use. In: Cousins DM. Medication Use: A System Approach To Reducing Errors. Oakbrook Terrace (IL): Joint Commission; 1998. p.5-18.

NITA, M. E. et al. **Avaliação de tecnologias em saúde**: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre, PA: Artmed, 2010.

ONUBR. Nações Unidas no Brasil. Até 2022, OMS quer reduzir pela metade problemas causados por erros no consumo de remédios. [Online]. Publicado em 29 Março de 2017. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/ate-2022-oms-quer-reduzir-pela-metade-problemas-causados-por-erros-no-consumo-de-remedios/>

OPTIZ S.P. Sistema de medicação: análise dos erros nos processos de preparo e administração de medicamentos em um hospital de ensino [tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Universidade Federal de São Paulo. Escola de Enfermagem de Riberião Preto; 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-11092008-163213/pt-br.php>.

OTERO P, LEYTON A, MARIANI G, CERNADAS JMC. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and result of a prevention program. *Pediatrics*. 2008; 122(2): 737-743.

PEREIRA, L. F. C.; MASUR, S. L.; LUIZ, S. C. C.; TEODULO, T. F. M. Implantação da Central de Manipulação Intravenosas no Hospital das Forças Armadas. 2006. 54f. Monografia (Especialização em Farmácia Hospitalar) – Faculdade de Ciências de Saúde. Brasília, 2006.

PETROU S; GRAY A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. **BMJ** (clinical research ed.), n. 342, p. d1766, 2011.

PIOVESAN M. F. **A trajetória da implementação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (1999-2008)**. 2009. (Tese Doutorado) - Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

PORTO, S. *et al.* A magnitude financeira dos eventos adversos em hospitais no Brasil. *Rev Port Saúde Pública*, v. 10, p. 74-80, 2010. http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-saude-publica-323/artigo/a_magnitude-financeira-dos-eventos-adversos-em-hospitais-X0870902510898606

REASON J. Human error: models and management. **BMJ** (clinicalresearch ed.),v. 320, p.768-770, 2000.

REQUEJO J.H, BRYCE J, BARROS A.J, BERMAN P, BHUTTA Z, CHOPRA M, DAELMANS B, DE FRANCISCO A, LAWN J, MALIQI B, MASON E, NEWBY H, PRESERN C, STARRS A, VICTORA C.G. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. *Lancet*. 2014 Jun 27. pii: S0140-6736(14)60925-9.

RIBEIRO, A.M. et al. Fatores de risco para mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 43, n. 2, abril 2009.

RIBEIRO, E. Dose Unitária: Sistema de Distribuição de Medicamentos em Hospitais. *RAE-Revista de Administração de Empresas*, v. 33, n. 6, nov-dez, p.62-73, 1993. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-75901993000600007>

ROBERTS M. S; SONNEMBERG F. A. Decision modelling techniques. In: CHAPMAN G. B, SONNEMBERG F. A, editors. **Decision making in health care**. New York: Cambridge University Press, p. 20-64, 2003.

ROQUE, Keroulay Estebanez; TONINI, Teresa; MELO, Enirtes Caetano Prates. Eventos adversos na unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade e no tempo de internação em um estudo prospectivo. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 32, n. 10, e00081815, Oct. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2016001005001&lng=en&nrm=iso

RUGOLO L.M. Birth weight: a cause for concern over both the short and long terms. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Sep-Oct;81(5):359-60.

SAIGAL S, DOYLE L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008 Jan 19; 371(9608):261-9.

SAMRA, Haifa Abou; MCGRATH, Jacqueline M.; ROLLINS, Whitney. Patient safety in NICU: A COMPREHENSIVE REVIEW. *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing*. Hagerstown, v. 25, nº. 2, p. 123-132, Apr./June 2011.

SANTOS JML. Erros de prescrição de medicamentos em pacientes hospitalizados: revisão de literatura [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública; 2010. [acesso em 2012 Jan 25] Disponível em :<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-26102010-154717/pt-br.php>.

SCHATKOSKI, A. M. et al. Segurança e proteção à criança hospitalizada: revisão de literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 17, n. 3, mai-jun, São Paulo, 2009.

SECOLI S. R et al. Farmacoeconomia : perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência e Saúde Coletiva**, n.10, p.287-96, 2005.

SHAREK, P. L. et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and finding of na NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics*, Washington, v. 118, no. 4, p. 1332-1340, Oct 2006.

SILVA M.J. Avaliação da Farmácia Hospitalar em hospitais estaduais do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, xiii, 2010: 128p.

SIMPSON JH, LYNCH R, GRANT J, ALROOMI L. Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89: 480-482.

SMITH W, MACKEWIG S. An economic analysis of the PACE Pharmacy Service. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Washington, v.27, p. 123-26, Feb. 1970.

SNIJDERS C, VAN LINGEN RA, MOLENDIJK A, FETTER WPF. Incidents and errors in neonatal intensive care: a review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: 391- 398.

SOÁREZ, P. C; SOARES M. O; NOVAES H. M. D. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologia em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, n.10, p.4209-4222, 2014.

STAVROUDIS, Theodora A. et al. NICU Medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology*. New York, v. 30, nº. 7, p. 459-468, 2010.

UNICEF. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, New York, 2004.

TISDALE, J.E. Justifying a pediatric critical-care satellite pharmacy by medication-error reporting. *Am J Hosp Pharm*, v. 43, n. 2, p.368–371, 1986.

VARNUM JW. Administration ist view of unit dose drug distributionsystem. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, p.13-6, Jan/Feb. 1973.

VIACAVA, F. et al. Avaliação de desempenho de sistemas de saúde: um modelo de análise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n.4, p.921-34, 2012.

VENTURA, C. M.U. Eventos Adversos em Recém-Nascidos Admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-Imip. 2009. 61f. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-Recife. 2009.

VOLPE, CRG, Melo EMM, Aguiar LB, Pinho DLM, Stival MM. Risk factors for medication errors in the electronic and manual prescription. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2016;24:e2742. [Acesso 12 set 2017]; Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02742.pdf.

YORIO D et al. Cost comparision of decentralized unit dose and tradicional pharmacy services in a 600 bed communtly hospital . *American Journal of Hospital Pharmacy*, Washington, v. 29, p.922-27, Nov . 1972.

WATCHER, R. Compreendendo a segurança do paciente. 2 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Alliance for Patient Safety**: forward programme. Geneva; 2005. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2017.

WHO (US). World Health Organization. Brazil: health profile [Internet]. Geneva: WHO, updated Jan 2015 [cited 2012 Oct 10] Available from: <http://www.who.int/gho/countries/bra.pdf>

WHO. Promoting optimal fetal development. Report of a technical consultation. 2006. 48 p.
WHO. Geneva – Suíça. WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012. In: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503433_eng.pdf?ua=1.

WHO. Child mortality. Causes of child mortality In: <http://apps.who.int/gho/data/view.wrapper.CHILDCODv?lang=en>.

WHO. Social determinants of health. What are social determinants of health? In: http://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/.

WILKEN, P. R. C.; BERMUDEZ, J. A. Z. A Farmácia no hospital: como avaliar? Rio de Janeiro: Editora Ágora da Ilha, 1999.