

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAMILE DA ROCHA

ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES DE UM SERVIÇO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

CURITIBA

2020

CAMILE DA ROCHA

ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES DE UM SERVIÇO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto
Co-Orientadora: Dra. Juliane Carlotto

CURITIBA
2020

R672 Rocha, Camile da

Análise das intervenções de um serviço farmacêutico clínico em oncologia e hematologia [recurso eletrônico] / Camile da Rocha. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto

Coorientadora: Profa. Dra. Juliane Carlotto

1. Assistência farmacêutica. 2. Antineoplásicos.
3. Farmacoterapia. 4. Hematologia. 5. Oncologia.
I. Zanis Neto, José. II. Carlotto, Juliane. III. Programa de Pós Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: QV 737

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAMILE DA ROCHA** intitulada: **ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES DE UM SERVIÇO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA.**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Outubro de 2020.

Assinatura Eletrônica

29/10/2020 12:31:16.0

JULIANE CARLOTTO

Presidente da Banca Examinadora (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica

28/10/2020 08:07:29.0

RENATA CRISTIANE DOS REIS

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica

29/10/2020 09:10:36.0

ROSA CAMILA LUCCHETTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE EST. PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 57411

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 57411

Aos meus pais, que me mostraram
a importância do conhecimento e jamais
mediram esforços para proporcioná-lo.

À minha filha, luz da minha vida e
inspiração dos meus dias.

Ao meu esposo, companheiro de
conquistas.

À minha irmã e família, meus
melhores amigos.

Aos pacientes de Onco e
Hematologia do CHC-UFPR, que são a
razão dos esforços e aperfeiçoamentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é minha força e proteção.

Aos meus pais, Vera e Aluísio, alicerces sólidos da minha jornada.

Ao meu esposo, Roger, pelo apoio e paciência.

À minha filha, Laura, por ser meu motivo de jamais desistir.

Ao meu orientador, José Zanis Neto, pelo acolhimento, disponibilidade e ensinamentos.

À minha Co-Orientadora, Juliane Carlotto, pela amizade, disposição e notório exemplo profissional.

Aos meus amigos da Central de Misturas Intravenosas do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo companheirismo e colaboração.

Ao Laboratório de Estatística Aplicada da Universidade Federal do Paraná, especialmente ao Prof. MSc. Jorge Festa, pelo indelével auxílio.

À equipe e aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, pelos auxílios e resolução de dúvidas.

À chefia do Setor de Farmácia Hospitalar, pelas oportunidades de aprendizado.

“Nós somos o que repetidamente
fazemos. A excelência, portanto, não é
um feito, mas um hábito”.

(Aristóteles)

RESUMO

Os erros de medicação são eventos evitáveis que podem levar ao uso inadequado de medicamento. Em oncologia e hematologia, erros são potencialmente graves devido ao estado clínico dos pacientes, às características das drogas e aos custos elevados de muitos antineoplásicos. Assim, serviços farmacêuticos clínicos podem contribuir para prevenção de agravos e economia de recursos. O presente estudo retrospectivo descritivo consiste em uma análise das intervenções farmacêuticas realizadas e caracterização de problemas relacionados a medicamentos encontrados na revisão da farmacoterapia de prescrições eletrônicas referentes à terapia antineoplásica em um hospital público terciário de ensino, avaliando-se a significância clínica e impacto financeiro. Os problemas relacionados a medicamentos encontrados foram classificados por farmacêuticos do serviço. Uma amostra de cada uma destas classes foi selecionada e enviada para um grupo multidisciplinar de especialistas para análise da significância clínica por meio do método Delphi. As intervenções realizadas e que geraram economia foram mensuradas e seus custos diretos foram determinados. As principais intervenções farmacêuticas foram de ajuste de dose e esclarecimentos. Os problemas mais frequentes foram: falta de informações e esclarecimentos aos profissionais (25,06%), problemas quando à frequência e intervalo das doses (22,90 %) e subdose de medicação (16,20%). E os que apresentaram maior impacto financeiro quando interceptados foram sobredose (7,10%) e problemas quando à frequência e intervalo das doses (22,90%). Os especialistas classificaram na segunda rodada do Delphi, 77,7% das intervenções como extremamente significativas ou muito significativas. Os principais medicamentos relatados nas intervenções foram ciclofosfamida (11,2%), carboplatina (8,5%), metotrexato (7,6%), ácido folínico (7,2%) e anticorpos monoclonais (5,1%). Os valores economizados somaram R\$ 6.613.759,06 e envolveram principalmente bortezomibe (85%), dactinomicina (4,95%) e anticorpos monoclonais (1,62%). As intervenções farmacêuticas realizadas apresentaram significância clínica definida pelos especialistas, contribuindo para a eficiência e segurança da terapia, além de proporcionar melhor uso de recursos públicos.

Palavras-chave: Serviços Farmacêuticos Clínicos 1. Intervenção Farmacêutica 2. Oncologia 3. Hematologia 4. Farmacoeconomia 5. Antineoplásico 6.

ABSTRACT

Medication errors are preventable events that can lead to inappropriate medication use. In oncology and hematology, errors are potentially serious due to the clinical status of patients, the characteristics of drugs and the high costs of many antineoplastic agents. Thus, clinical pharmaceutical services can contribute to disease prevention and resource savings. The present retrospective descriptive study consists of an analysis of the pharmaceutical interventions performed and characterization of problems related to medications found in the review of pharmacotherapy for electronic prescriptions related to antineoplastic therapy in a tertiary public teaching hospital, evaluating the clinical significance and financial impact. The drug-related problems found were classified by pharmacists at the service. A sample of each of these classes was selected and sent to a multidisciplinary group of specialists for analysis of clinical significance using the Delphi method. The interventions performed and which generated savings were measured and their direct costs were determined. The main pharmaceutical interventions were dose adjustment and clarifications. The most frequent problems were: lack of information and clarifications for professionals (25.06%), problems with the frequency and interval of doses (22.90%) and underdose of medication (16.20%). And those that had the greatest financial impact when intercepted were overdose (7.10%) and problems with the frequency and interval of doses (22.90%). Experts rated 77.7% of interventions in the second round of Delphi as either extremely significant or very significant. The main drugs reported in the interventions were cyclophosphamide (11.2%), carboplatin (8.5%), methotrexate (7.6%), folinic acid (7.2%) and monoclonal antibodies (5.1%). The amounts saved totaled R \$ 6,613,759.06 and involved mainly bortezomib (85%), dactinomycin (4.95%) and monoclonal antibodies (1.62%). The pharmaceutical interventions performed showed clinical significance defined by the specialists, contributing to the efficiency and safety of the therapy, in addition to providing better use of public resources.

Key-words: Clinical Pharmaceutical Services 1. Pharmaceutical Intervention 2. Oncology 3. Hematology 4. Economics Pharmaceutical 5. Antineoplastic 6.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DESTINADOS AO PACIENTE À FAMÍLIA E À COMUNIDADE	20
QUADRO 2 – ELEMENTOS QUE CARACTERIZAM O SERVIÇO DE REVISÃO DA FARMACOTERAPIA	22
QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	26
QUADRO 4 – SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	27
QUADRO 5 – CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS	28

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	- Avaliação de Tecnologia em Saúde
CEP	- Comitê de Ética e Pesquisa
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CMIV	- Central de Misturas Intravenosas
CFF	- Conselho Federal de Farmácia
IF	- Intervenções Farmacêuticas
MD	- Método Delphi
MOC	- Manual de Oncologia Clínica do Brasil
NCCN	- National Comprehensive Cancer Care
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCNE	- Pharmaceutical Care Network Europe
PNM	- Política Nacional de medicamentos
PRM	- Problemas Relacionados a Medicamentos
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SFC	- Serviços Farmacêuticos Clínicos
SIH	- Sistema de Informação Hospitalar
SUS	- Sistema Único de Saúde
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	CONTEXTO E PROBLEMA	13
1.2	OBJETIVOS	164
1.2.1	Objetivo Geral.....	144
1.2.2	Objetivos Específicos	14
1.3	JUSTIFICATIVA.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS	167
2.2	REVISÃO DA FARMACOTERAPIA EM ONCO E HEMATOLOGIA	23
2.3	PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	25
2.4	INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA.....	27
2.5	ANÁLISE DE CUSTOS.....	29
2.6	MÉTODO DELPHI	32
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	35
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES	46
6	REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

Os eventos adversos relacionados a medicamentos podem levar a graves prejuízos à saúde dos pacientes, com impactos econômicos e sociais. Dentre eles, os erros de medicação são ocorrências comuns e podem assumir dimensões clinicamente significativas e impor custos relevantes ao sistema de saúde (CFF, 2010). Os erros de medicação são quaisquer eventos evitáveis que, de fato ou potencialmente, podem levar ao uso inadequado de medicamento, lesionando ou não o paciente, independentemente de quem esteja sobre o controle do medicamento (profissionais de saúde, paciente ou consumidor). Podem estar relacionados à prática profissional, aos produtos usados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação, prescrição, rótulos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos. (ASHP, 2018). Os erros de medicação causam pelo menos uma morte todos os dias e prejudicam aproximadamente 1,3 milhões de pessoas anualmente apenas nos Estados Unidos e, embora se considere que os países de baixa e média renda tenham taxas semelhantes de erros quando comparados aos de alta renda, o impacto é aproximadamente o dobro em termos do número de anos de vida saudável perdidos, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017).

Neste contexto de falhas na farmacoterapia, também surge o conceito de problema relacionado a medicamento (PRM). No Consenso de Granada (2002), PRM foi definido como problema de saúde com resultados clínicos negativos, que envolva ou suspeita-se de estar relacionado com a farmacoterapia e que interfira de maneira real ou potencial no resultado terapêutico ou leve a efeitos indesejados.

A quimioterapia é conhecida como um tratamento de alto risco que requer protocolos de segurança específicos (SUZUKI et al., 2017). Os agentes antineoplásicos representam um grupo de medicamentos altamente suscetíveis a PRM devido aos seus regimes complexos, índices terapêuticos estreitos e por serem

tóxicos mesmo em concentrações terapêuticas (BUBALO et al., 2014; MUELLER, 2003 citado por SCHWAPPACH et al., 2010). PRMs podem ter potencial significativo para exacerbar a condição já debilitada do paciente devido à sub ou sobredosagem, tempo e frequência de tratamento errados, interações medicamentosas ou terapia com duas drogas para a mesma condição (FERRACINI, et al., 2018). Estudos estimam que de 1 a 3% dos pacientes sob tratamento com quimioterápicos, adultos e pediátricos, sejam afetados por erros de medicação (WEINGART et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde estima que os erros de medicação custem anualmente R\$ 137 bilhões, equivalentes a US\$ 42 bilhões (OMS, 2017). Estima-se que o custo dos PRMs seja igual ou superior ao custo dos próprios medicamentos (ERNST, 2001). Um estudo feito em 2018 pela INTERFARMA em parceria com a empresa de auditoria em saúde IQVIA, estimou que em 2017, o custo do câncer no Brasil tenha sido da ordem de R\$ 68,2 bilhões, considerando todos os custos diretos e indiretos, incluindo as despesas do SUS e as da saúde suplementar, representando 1% do PIB do Brasil no mesmo ano. Neste contexto, ações para a identificação de PRM, além de contribuir para a eficácia e segurança da terapia antineoplásica, produzindo impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, também proporcionam eficiência no uso de recursos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar o impacto do serviço farmacêutico clínico de revisão da farmacoterapia antineoplásica de pacientes com doenças oncológicas e hematológicas em um hospital público terciário de ensino.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o serviço de revisão da farmacoterapia antineoplásica de pacientes com doenças oncológicas e hematológicas;
- Identificar e caracterizar os problemas relacionados a medicamentos encontrados;
- Retratar as intervenções farmacêuticas realizadas;
- Definir a significância clínica e a aceitabilidade das intervenções farmacêuticas;
- Determinar o impacto econômico das intervenções farmacêuticas efetuadas.

1.3 JUSTIFICATIVA

A Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 585 de 29 de agosto de 2013 determina que o farmacêutico deve participar do planejamento, avaliação e monitorização da farmacoterapia, para que o paciente utilize de forma segura os medicamentos de que necessita, nas doses, frequência, horários, vias de administração e duração adequados, contribuindo para que o mesmo tenha condições de realizar o tratamento e alcançar os objetivos terapêuticos. Lista como suas atribuições, a revisão da farmacoterapia, a realização de intervenções farmacêuticas (IF) e emissão de pareceres farmacêuticos.

A revisão da farmacoterapia é um tipo de serviço farmacêutico pelo qual este profissional analisa de forma estruturada os medicamentos em uso pelo paciente, a fim de resolver problemas relacionados à prescrição, à utilização, aos resultados terapêuticos, entre outros. Os problemas relacionados à farmacoterapia podem ser identificados, classificados e tratados. Além disso, individualiza a terapia do paciente através de recomendações farmacoterapêuticas, garantindo eficácia e segurança. (CARREÑO et al., 2016). Com isso, promove-se melhor adesão ao tratamento, previnem-se e corrigem-se erros de medicação, proporcionando o uso racional de medicamentos reduzindo desperdício de recursos (CFF, 2016).

A porcentagem de detecção de PRM, com conseqüente necessidade de IF, em prescrições de pacientes com doenças oncológicas variou entre 3 a 11,5% (AGUIAR et al., 2018; FERRACINI et al., 2018; RANCHON et al., 2011; VANTARD et al., 2015). Por meio deste tipo de serviço clínico, doses fatais de mais de dez

vezes a dose terapêutica foram interceptadas (VANTARD et al., 2015; RANCHON et al., 2011). O estreito intervalo terapêutico dos fármacos antineoplásicos e a complexidade de prescrição e seu preparo aumentam a probabilidade de erros nesses processos dentro da cadeia terapêutica (FARIAS et al., 2016).

Estudos evidenciam que as IF realizadas por farmacêuticos que executam a revisão da farmacoterapia em oncologia e hematologia têm boas taxas de aceitação pelas equipes (CHEW et al., 2012; FARIAS et al., 2016; GOARIN et al., 2011) e pelos pacientes (RIBED et al., 2015).

A detecção e resolução de PRM pode também ser analisada sob o aspecto econômico, uma vez que as IF efetuadas levam à economia de recursos financeiros às instituições ou financiadores, mesmo em análise de um breve período de tempo (AGUIAR et al., 2018). Ações simples de serem implantadas, como revisão da farmacoterapia, identificam e previnem problemas relacionados a medicamentos, agregam valor à segurança do paciente e evitam perdas de valores decorrentes de custos diretos e indiretos do tratamento.

Apesar da importância da revisão da farmacoterapia antineoplásica, achados na literatura ainda são poucos detalhados em termos de descrição deste serviço farmacêutico clínico e da análise das intervenções realizadas e de seus impactos, clínicos e econômicos, justificando-se a realização deste estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS CLÍNICOS

A denominação “Farmácia Clínica” surgiu nos Estados Unidos na década de 60, para denominar os serviços clínicos desempenhados por farmacêuticos hospitalares na otimização da farmacoterapia. O farmacêutico passou a explorar seu potencial clínico, melhorando o uso dos medicamentos, e prevenindo e resolvendo os problemas ocasionados por medicamentos em um trabalho multidisciplinar (HEPLER e STRAND, 1990).

O termo “*Pharmaceutical Care*” surgiu no final da década de 80, aprimorando o conceito das atividades clínicas desenvolvidas por farmacêuticos junto ao paciente, na promoção de uma farmacoterapia racional, melhorando os desfechos em saúde de forma integrada. Hepler e Strand (1990) conceituaram *Pharmaceutical Care* como: “a provisão responsável da farmacoterapia com o propósito de obter resultados definidos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes”. Seria uma provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente, como: a cura da doença, a redução ou eliminação dos sintomas, a interrupção ou retardamento do processo patológico tratamento, e a prevenção de uma doença ou dos sintomas.

Num conceito sistêmico, a partir de estudos de um projeto intitulado *Minnesota Pharmaceutical Care Project*, o *Pharmaceutical Care* afirma ser uma necessidade social, com enfoque centrado no paciente, desenvolvimento e a manutenção de uma relação terapêutica com o paciente, e a definição das responsabilidades do profissional farmacêutico (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000). Assim, é preciso garantir que toda a terapia medicamentosa do paciente seja apropriadamente indicada para tratar seus problemas de saúde, que os medicamentos que o mesmo utiliza sejam os mais efetivos e seguros disponíveis, e que o paciente esteja disposto e seja capaz de usá-los conforme recomendação (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2004). O enfoque do atendimento farmacêutico passa a ser no paciente, ao invés de ser no medicamento.

Na Espanha, em 2001, foi elaborado num consenso, o conceito de Atenção Farmacêutica, que incluiu algumas atividades voltadas para o paciente: participação

ativa do farmacêutico na assistência ao paciente desde a dispensação ao seguimento farmacoterapêutico, atuação multidisciplinar com os demais profissionais de saúde para obter resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes, participação do farmacêutico em atividades de promoção à saúde e prevenção de doenças. Na perspectiva espanhola, o modelo de prática profissional denominado Atenção Farmacêutica engloba atividades como: dispensação, a indicação de medicamentos que não necessitam de receita médica, educação sanitária, farmacovigilância, seguimento farmacoterapêutico e as que se relacionam com o uso racional de medicamentos, com intuito de potencializar as atividades assistenciais do farmacêutico como profissional de saúde (ESPANHA, 2001).

O Consenso Espanhol ainda define que:

Seguimento farmacoterapêutico individualizado é a prática profissional na qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos mediante a detecção, prevenção e resolução de problemas relacionados com a medicação (PRM), de forma continuada, sistematizada e documentada, em colaboração com o próprio paciente e com os demais profissionais do sistema de saúde, com o fim de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente (ESPANHA, 2001, p. 223).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1988, ressaltou a importância do farmacêutico no sistema de atenção à saúde, discorrendo sobre suas funções na equipe de saúde, especialmente sobre seus conhecimentos sobre o manejo e as propriedades dos medicamentos. Segundo o grupo reunido, o farmacêutico deve atuar como fonte de informação sobre os medicamentos tanto para a equipe como para os pacientes, sendo o responsável pelo uso racional e seguro do medicamento.

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) reorientou o conceito de assistência farmacêutica com o propósito de garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. Assim, a Assistência Farmacêutica é conceituada como um grupo de atividades relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade (BRASIL, 1998). No Brasil, os primeiros tratados sobre *Pharmaceutical Care* ocorreram em 2002 na elaboração da proposta do Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (OPAS, 2002).

O termo “Serviços Farmacêuticos” é uma adaptação destes conceitos primeiramente propostos em outros países, como “*Pharmaceutical Care*” (Estados Unidos) e “*Atención Farmacéutica*” (Espanha). Este conceito já havia sido esboçado por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nº 44 de 17 de agosto de 2009, e foi consolidado pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) por meio de sua publicação intitulada “Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual” (CFF, 2016). Nesta obra, o CFF define os serviços farmacêuticos como:

Um conjunto de atividades organizadas em um processo de trabalho, que visa a contribuir para prevenção de doenças, promoção, a proteção e recuperação da saúde, e para a melhoria da qualidade de vida das pessoas (CFF, 2016, p.48).

Ainda nesta publicação, com intuito de normatizar termos usados para denominar serviços farmacêuticos, oriundos da confluência de diferentes estudos e designações, os serviços farmacêuticos foram conceituados conforme o Quadro 1.

QUADRO 1 – SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DESTINADOS AO PACIENTE, À FAMÍLIA E À COMUNIDADE

Nome do Serviço Farmacêutico	Conceito
Rastreamento em Saúde	Serviço que possibilita a identificação provável de doença ou condição de saúde, em pessoas assintomáticas ou sob risco de desenvolvê-las, pela realização de procedimentos, exames ou aplicação de instrumentos de entrevista validados, com subsequente orientação e encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde para diagnóstico e tratamento
Educação em Saúde	Serviço que compreende diferentes estratégias educativas, as quais integram os saberes popular e científico, de modo a contribuir para aumentar conhecimentos, desenvolver habilidades e atitudes sobre os problemas de saúde e seus tratamentos. Tem como objetivo a autonomia dos pacientes e o comprometimento de todos (pacientes, profissionais, gestores e cuidadores) com a promoção da saúde, prevenção e controle de doenças, e melhoria da qualidade de vida. Envolve, ainda, ações de mobilização da comunidade com o compromisso pela cidadania.

Dispensação	<p>Serviço proporcionado pelo farmacêutico, geralmente em cumprimento a uma prescrição de profissional habilitado. Envolve a análise dos aspectos técnicos e legais do receituário, a realização de intervenções, a entrega de medicamentos e de outros produtos para a saúde ao paciente ou ao cuidador, a orientação sobre seu uso adequado e seguro, seus benefícios, sua conservação e descarte, com o objetivo de garantir a segurança do paciente, o acesso e a utilização adequados</p>
Manejo de problema em saúde autolimitado	<p>Serviço pelo qual o farmacêutico acolhe uma demanda relativa a problema de saúde autolimitado, identifica a necessidade de saúde, prescreve e orienta quanto a medidas não farmacológicas, medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica e, quando necessário, encaminha o paciente a outro profissional ou serviço de saúde</p>
Monitorização terapêutica de medicamentos	<p>Serviço que compreende a mensuração e a interpretação dos níveis séricos de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras.</p>
Conciliação de medicamentos	<p>Serviço pelo qual o farmacêutico elabora uma lista precisa de todos os medicamentos (nome ou formulação, concentração/dinamização, forma farmacêutica, dose, via de administração e frequência de uso, duração do tratamento) utilizados pelo paciente, conciliando as informações do prontuário, da prescrição, do paciente, de cuidadores, entre outras. Este serviço é geralmente prestado quando o paciente transita pelos diferentes níveis de atenção ou por distintos serviços de saúde, com o objetivo de diminuir as discrepâncias não intencionais.</p>
Revisão da farmacoterapia	<p>Serviço pelo qual o farmacêutico faz uma análise estruturada e crítica sobre os medicamentos utilizados pelo paciente, com os objetivos de minimizar a ocorrência de problemas relacionados à farmacoterapia, melhorar a adesão ao tratamento e os resultados terapêuticos, bem como reduzir o desperdício de recursos.</p>

Gestão da condição de saúde	Serviço pelo qual se realiza o gerenciamento de determinada condição de saúde, já estabelecida, ou de fator de risco, por meio de um conjunto de intervenções gerenciais, educacionais e no cuidado, com o objetivo de alcançar bons resultados clínicos, reduzir riscos e contribuir para a melhoria da eficiência e da qualidade da atenção à saúde
Acompanhamento farmacoterapêutico	Serviço pelo qual o farmacêutico realiza o gerenciamento da farmacoterapia, por meio da análise das condições de saúde, dos fatores de risco e do tratamento do paciente, da implantação de um conjunto de intervenções gerenciais, educacionais e do acompanhamento do paciente, com o objetivo principal de prevenir e resolver problemas da farmacoterapia, a fim de alcançar bons resultados clínicos, reduzir os riscos, e contribuir para a melhoria da eficiência e da qualidade da atenção à saúde. Inclui, ainda, atividades de prevenção e proteção da saúde.

FONTE: Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016).

Este documento do CFF ainda categoriza a revisão da farmacoterapia, que pode ser: análise da prescrição, revisão da farmacoterapia focada na adesão e revisão clínica da farmacoterapia, conforme descrito no Quadro 2.

QUADRO 2: ELEMENTOS QUE CARACTERIZAM O SERVIÇO DE REVISÃO DA FARMACOTERAPIA

Serviço	Revisão da Farmacoterapia		
	Análise da Prescrição	Revisão da Farmacoterapia focada na adesão	Revisão Clínica da Farmacoterapia
Fontes dos dados clínicos	Receita, prontuário do Paciente	Receita, prontuário, sacola de Medicamentos, entrevista com o Paciente	Receita, prontuário, sacola de Medicamentos, entrevista com o Paciente, exames
Parâmetros avaliados pelo Farmacêutico	Necessidade, segurança e eficácia da terapia, erros de medicação	Adesão do Paciente e forma de uso dos medicamentos	Necessidade, segurança e efetividade da terapia, adesão do Paciente
Retorno do Paciente	Desnecessário	Desnecessário	Desnecessário
Produto	Lista de problemas identificados	Lista de medicamentos do Paciente (incluindo modo	Lista de problemas identificados,

		de uso da forma farmacêutica, frequência de administração e informações adicionais)	recomendações ao Paciente ou Equipe
Quem recebe o produto	Prescritor	Paciente	Paciente ou Equipe de Saúde
Momento em que o serviço acontece	Por demanda do Paciente ou Precritor, durante a hospitalização	Consulta agendada	Consulta agendada

FONTE: Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016).

Os serviços de cuidado farmacêutico buscam atender todas as demandas de saúde dos pacientes, a fim de melhorar seu uso de medicamentos, alcançar resultados em saúde e prevenir doenças dentro de seu âmbito profissional. São realizados juntamente com o paciente e com equipe multiprofissional em saúde em diferentes locais de prática clínica, como: farmácia comunitária e hospitalar, leitos de pacientes internados e ambulatoriais, serviços de urgência e emergência, na atenção primária à saúde, em domicílio, entre outros (CIPOLLE et al., 2012; CFF, 2016).

As regulamentações legais pelo órgão de classe, por meio da Resolução do CFF nº 585 de 29 de agosto de 2013 e da Resolução do CFF nº 565 de 06 de dezembro de 2012, determinaram as atribuições do farmacêutico relativas ao cuidado à saúde, como: participar do planejamento e da avaliação da farmacoterapia (verificação de doses, frequência, horários, vias de administração, duração, qualidade, compatibilidade, estabilidade e interações com outros medicamentos e/ou alimentos); analisar a viabilidade do tratamento proposto; analisar a prescrição de medicamentos quanto aos aspectos legais e técnicos; contribuir para elaboração de protocolos clínicos e de farmacovigilância, realizar IF e emitir parecer farmacêutico; fazer a anamnese farmacêutica e solicitar exames laboratoriais com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia, entre outros.

Dentro da equipe multiprofissional, o farmacêutico tem se destacado, sendo reconhecido no cuidado de pacientes com doenças onco e hematológicas e peça importante na integração das equipes (VALGUS et al., 2011).

Estudos também recomendam atuação do farmacêutico no envolvimento dos pacientes na detecção e prevenção de erros, como demonstrado na revisão de

Schwappach et al. (2010), assim como para a educação efetiva de pacientes e cuidadores (TUFFAHA et al., 2012).

Em um estudo prospectivo de avaliação da prescrição, farmacêuticos identificaram três vezes mais erros que quando aplicados isoladamente Critérios de Beer (WHITMAN et al., 2018).

A atuação clínica do farmacêutico junto aos pacientes em tratamento de câncer, promovendo aconselhamento, resulta em maior adesão à terapêutica (RIBED et al., 2015) e também melhora significativamente a qualidade de vida destes, conforme Opsomer et al. (2016). O atendimento farmacêutico pode promover ainda impacto positivo no tratamento de problemas relatados por pacientes, com auxílio à terapia de suporte e melhora da resposta antiemética destes (LIEKWEG et al., 2012).

2.2 REVISÃO DA FARMACOTERAPIA EM ONCO E HEMATOLOGIA

A revisão da farmacoterapia pode ser centrada apenas nas informações da prescrição de medicamentos, sem necessariamente haver contato direto com o paciente. Quando focada na adesão ao tratamento, é preciso checar o seu entendimento sobre o tratamento, suas rotinas, seus hábitos, etc. Na revisão clínica da farmacoterapia é possível analisar de forma mais aprofundada os medicamentos indicados às condições de saúde (escolha terapêutica), exames laboratoriais, segurança e efetividade dos tratamentos (BLENKINSOPP et al., 2012).

A implantação de sistemas de detecção e prevenção de erros de medicação deve ser um dos objetivos das ações dos Serviços Farmacêuticos Clínicos (SFC) realizados nas instituições de saúde. Um dos aspectos mais importantes da revisão da farmacoterapia é identificar erros no processo de prescrição e administração da medicação (CARREÑO et al., 2016). O processo de revisão da farmacoterapia contribui para diminuir a incidência de erros (FARIAS et al., 2016), como também para identificar e relatar novas possibilidades, que poderiam até então serem consideradas, equivocadamente, como reações adversas (NUNES et al., 2008). A previsão de riscos através da análise das prescrições é viável e pode ser útil para identificação e classificação de fatores de risco, da mesma forma para elaboração de medidas preventivas, permitindo intervenções mais detalhadas com melhora de qualidade e segurança dos pacientes (RANCHON et al., 2012).

Pacientes com câncer exigem cuidados especiais em termos de seleção de medicamentos, cálculos de doses, considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como a prevenção da toxicidade a curto e longo prazo (TUFFAHA et al., 2012). Para que um erro não ocorra ou não atinja um paciente com câncer num ambiente hospitalar ou ambulatorial, é necessário o desenvolvimento de planejamentos diferenciados pelas equipes de saúde, com a participação de diferentes profissionais de saúde (COUTSOUVELLIS et al., 2010)

Em estudos de análise de erros – de prescrição, de preparo, de administração - envolvendo a terapia antineoplásica, os erros de prescrição detectados pela revisão da farmacoterapia de pacientes foram os mais frequentes, com taxas de 91% e 81,8%, nos estudos de Ranchon et al. (2011) e Nunes et al. (2008), respectivamente.

Por meio do serviço clínico de revisão das prescrições, doses fatais de mais de dez vezes a dose terapêutica foram interceptadas em serviços de onco e hematologia (VANTARD et al., 2015; RANCHON et al., 2011). Essa intervenção se torna mais relevante em pacientes com câncer, devido à condição já debilitada de muitos pacientes e também pelas características das drogas, que são tóxicas mesmo em condições terapêuticas (SUZUKI et al., 2017).

As terapias de suporte podem ser revisadas pelas equipes de farmacêuticos e também podem ser elaborados guias com informações importantes dos medicamentos que podem ser disponibilizados aos pacientes (TUFAHHA et al., 2012).

Na revisão da terapia antineoplásica também pode-se determinar a melhor ordem de infusão dos medicamentos, com base em características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de toxicidade das medicações (SILVA et al., 2018).

No estudo de Coutsovellis et al. (2011), os serviços de revisão da farmacoterapia na transferência de pacientes com câncer entre unidades críticas foram fundamentais para que a reconciliação medicamentosa e continuidade dos cuidados fossem exitosos, promovendo melhora geral na prescrição e administração oportuna das terapias.

A utilização de tecnologias nesta área, como revisão eletrônica da farmacoterapia, contribuem para diminuição de erros devido ao acesso à formulários e protocolos terapêuticos, a prontuários médicos e resultados de exames, entre outros parâmetros necessários para análise, porém não os eliminam. As mais

modernas tecnologias não conseguem substituir o profissional de saúde, mas aumentam sua capacidade de cuidar do paciente, pois eliminam etapas desnecessárias e garantem segurança (BUBALO et al., 2012; SUZUKI et al., 2017).

2.3 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

Os primeiros esforços para conceituar PRMs foram feitos por Strand e colaboradores em 1990, onde analisaram os problemas em sua estrutura e função. Neste artigo, classificaram inicialmente os problemas em oito categorias, que foram atualizadas pelos mesmos autores no decorrer dos anos. Novas e complementares definições para PRMs foram surgindo com o passar do tempo e, na Espanha, os termos foram debatidos até que no segundo Consenso de Granada, definiu-se que PRMs são problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, devidos à farmacoterapia que, provocados por diversas causas, conduzem ao não alcance do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados, classificando-os por indicação, segurança e efetividade (ESPAÑA, 2002).

Em 2005, os conceitos foram revistos por Fernández-Llimós e colaboradores, através da publicação de um artigo no qual reexaminaram o conceito de problemas relacionados a medicamentos, de problemas da farmacoterapia e as suas relações com outros termos, como os resultados negativos da medicação. Neste trabalho os autores relatam a grande confluência de termos aplicados, nem sempre com o mesmo conceito, misturando-se causas com efeitos. Por exemplo, a sobredosagem, segundo definição do Consenso de Granada em 2002, seria motivo de surgimento de um PRM, e não um PRM em si.

No Brasil, em 2014, por meio de uma publicação intitulada “Capacitação para Implantação de Serviços de Clínica Farmacêutica”, inseriu-se o termo problemas relacionados à farmacoterapia. Trata-se de um conceito abrangente, que pode estar relacionado à necessidade do uso da medicação, à adesão ao tratamento, à efetividade ou à segurança da farmacoterapia. A análise desses problemas é complexa e minuciosa, pois sua origem pode estar em uma falha em identificar seu risco, na condição social do paciente, no seu comportamento diante o tratamento, na sua composição genética, entre outros fatores.

Existem várias classificações para PRM e IF na literatura, adaptadas muitas vezes para a realidade prática de cada serviço, como a da Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE):

QUADRO 3: CLASSIFICAÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS

Descrição do PRM
Problemas quando à frequência e intervalo das doses
Sobredose de medicação
Subdose de medicação
Duplicidade de prescrição
Ajuste de dose por resultado de exames
Medicamentos não prescritos/ inclusos
Via de Administração incorreta
Problemas de interação, incompatibilidade e concentração de drogas
Faltam informações e esclarecimentos ao farmacêutico

FONTE: Adaptado de PCNE (2020)

A literatura demonstra que a falta de informações ou comunicação é um PRM frequente, representando 33%, 36,1% e 48% do total de PRMs identificados, conforme descrito por Chew et al. (2015), Aguiar et al. (2018) e Ranchon et al. (2011), respectivamente. Em onco e hematologia o fornecimento de dados é fundamental, considerando os regimes complexos e índices terapêuticos estreitos dos medicamentos (BUBALO et al., 2014).

Farias et al. (2016) demonstraram que os principais PRMs detectados foram relacionados à dose, frequência e intervalo dos ciclos, em estudo envolvendo a revisão da farmacoterapia de doenças hematológicas.

Problemas com dosagem de medicamentos antineoplásicos também foram reportados por Ranchon et al. (2012) e Vantard et al. (2015), chegando a mais da metade dos PRMs registrados. Considerando que muitas destas medicações são consideradas tóxicas mesmo em doses terapêuticas, a detecção deste PRM é muito relevante (SUZUKI et al., 2015).

2.4 INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

De acordo com o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica, define-se a Intervenção Farmacêutica (IF) como:

Ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico (OPAS, 2002, p.20)

Pode ainda ser definida como ato profissional planejado, documentado e realizado pelo farmacêutico, com a finalidade de otimização da farmacoterapia, promoção, proteção e recuperação da saúde, prevenção de doenças e de outros problemas de saúde (CFF, 2016). Sabater et al. (2005), declaram ser um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, para resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico.

Uma IF pode ser direcionada diretamente ao paciente, ao prescritor responsável pela seleção do tratamento e cuidados utilizados e pode incluir também encaminhamentos a outros profissionais de saúde.

Com relação às IF, é necessário considerar o estabelecimento de protocolos mais detalhados de execução, classificação e registro dessas atividades (BRAZINHA e FERNANDEZ-LLIMOS, 2014).

As IF podem ser classificadas conforme seu impacto e significância clínica, conforme quadro abaixo:

QUADRO 4: SIGNIFICÂNCIA CLÍNICA DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Tipo de Significância	Descrição
Extremamente Significativo	Intervenção que evita uma falha orgânica ou a morte do paciente, ou ainda que aporta um grande incremento na efetividade do tratamento e/ ou na qualidade assistencial
Muito Significativo	Intervenção que aumenta a efetividade ou reduz a toxicidade e aporta um incremento importante na

	qualidade assistencial
Significativo	Intervenção que melhora a atenção ao paciente e aporta um incremento importante na qualidade assistencial
Indiferente	Intervenção que não produz mudanças significativas na atenção ao paciente
Inapropriado	Intervenção que piora a atenção ao paciente e promove decréscimo na qualidade assistencial
Muito Inapropriado	Intervenção que diminui a efetividade ou aumenta a toxicidade e promove decréscimo importante na qualidade assistencial

FONTE: Adaptado de Farre (2000)

As IF também podem ser classificadas quanto ao seu tipo, conforme quadro abaixo, numa versão do Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE):

QUADRO 5: CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS

Tipo de IF
Esclarecimentos
Alteração de dose
Suspensão de medicamentos
Inclusão de medicamentos
Via de administração
Farmacotécnicos

FONTE: Adaptado de PCNE (2020)

A porcentagem de detecção de PRM, com conseqüente necessidade de IF, em prescrições de pacientes com câncer foi de 3% (VANTARD et al., 2015), 4,5% (AGUIAR et al., 2018), 5,2% (RANCHON et al., 2011), chegando a 11,5% (FERRACINI et al., 2018). As IF realizadas no contexto de onco e hematologia apresentaram altas taxas de aceitação pelas equipes (CARREÑO et al., 2016; GOARIN et al., 2011; CHEW et al., 2015) e tiveram potencial influência sobre o resultado do tratamento do paciente.

De acordo com Farias et al. (2016) e Tuffaha et al. (2012) os principais medicamentos envolvidos nas IF realizadas após a análise das prescrições foram

ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila, citarabina e vincristina. Mais de 20% das IF realizadas foram relacionadas ao medicamento carboplatina, nos trabalhos de revisão da farmacoterapia publicados por Ranchon et al. (2011), Chew et al. (2015) e Vantard et al. (2015).

Estudos para medir impacto clínico das IF em serviços desta área foram realizados. Após avaliação de especialistas, estas intervenções foram classificadas como clinicamente muito significativas por 66,6% (YEOH et al., 2012), 57,1% (ESTELA et al., 2000) e 47% (CHEW et al., 2015) dos avaliadores.

2.5 ANÁLISE DE CUSTOS

A farmacoeconomia é um termo relativamente novo, regrado por conceitos de economia em saúde. Esta especialidade surgiu nos países desenvolvidos no período pós-guerra como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos em saúde.

O primeiro trabalho de análise econômica de medicamentos foi publicado em 1979 (BOOTMAN et al., 1979). O termo “farmacoeconomia” surgiu na literatura com a publicação do artigo "Post Marketing Drug Research and Development" (TOWNSEND, 1987). Bootman, Rowland e McGhan, da Universidade de Minnesota, em 1996, introduziram os conceitos de análise custo-benefício e custo-efetividade na área de farmácia, em um jornal de grande circulação entre os profissionais.

No conceito definido por Townsend em 1987, a farmacoeconomia representa a descrição e análise de custos da terapia medicamentosa para o sistema de saúde e sociedade. Nesta definição abrangente, o termo engloba todos os aspectos econômicos dos medicamentos: o seu impacto na sociedade, na indústria farmacêutica, nas drogarias, nos guias farmacoterapêuticos, etc (SACRISTAN DEL CASTILHO, 1995). Este conceito amplificado abrange ainda o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos, e que costuma enfatizar os custos e as consequências desta utilização (PASHOS et al., 1998). Todavia, o termo farmacoeconomia também é utilizado de forma mais restrita como sinônimo da avaliação econômica de medicamentos, onde efetuam-se análises de custos e resultados na escolha entre alternativas terapêuticas (SACRISTAN DEL CASTILLO, 1995; VELASQUEZ, 1999).

Os estudos farmacoeconômicos, geralmente podem ser de minimização de custos, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. Os resultados

provenientes dos dois últimos estudos podem ser ainda submetidos à análise do tipo incremental e de sensibilidade, para validar as conclusões do estudo. Os custos podem ser classificados como diretos (médicos ou não médicos), indiretos ou intangíveis (EISENBERG, 1989). A mensuração dos custos pode ser feita utilizando-se três técnicas: microcusteio (micro-costing), macrocusteio (gross-costing) ou técnica mista. O microcusteio é o método mais preciso para estimativa de custos e envolve a coleta de dados sobre o uso de recursos para cada componente da intervenção (RASCATI, 2010).

Os estudos farmacoeconômicos são ferramentas fundamentais auxiliares à tomada de decisão, em qualquer escala. Geralmente são complexos, caros, de longa duração, envolvem vários segmentos e os resultados podem auxiliar grandes decisões gerenciais. Entretanto, qualquer método que traga informações sobre custos e efeitos de um medicamento pode ser utilizado como base para a realização de uma avaliação farmacoeconômica (SACRISTAN DEL CASTILLO, 1995).

A farmacoeconomia em onco e hematologia teve como principal marco regulatório a Portaria do Ministério da Saúde nº 874, de 16 de maio de 2013, onde foi instituída a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das pessoas com doença crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Objetiva a adequação aos novos paradigmas políticos, sociais, epidemiológicos e de financiamento da saúde. Também estabelece mecanismos para análise de viabilidade econômico e sanitária de empreendimentos públicos na saúde, com a implementação de pareceres técnico-científicos, Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) e avaliações econômico-financeiras para subsidiar a tomada de decisão nestas áreas do SUS.

Os custos dos tratamentos medicamentosos em onco e hematologia no Brasil acarretam impacto no orçamento público, chegando a 1% do PIB em 2017, com custos diretos e indiretos (IQVIA, 2018). Embora os países de renda baixa e média representem 84,7% da população e 61,3% dos novos casos de câncer no mundo, eles só conseguem contribuir com 6,2% dos gastos financeiros com esta doença, demonstrando o grande déficit no investimento. Estima-se que estes países de renda baixa precisariam gastar em conjunto US\$ 217 bilhões, chamado de déficit de financiamento, para obterem um padrão mínimo de cuidados oncológicos (GOSS et al., 2013).

A incorporação de medicamentos oriundos de alta tecnologia indicados ao tratamento do câncer contribui para estes gastos em saúde. Hernandez et al. (2018), ao analisar o uso de anticorpos monoclonais para diversas indicações aprovadas pelo FDA, apuraram que os para tratamento de doenças onco e hematológicas representavam 40% de todas as indicações e correspondiam a 85% das que custavam mais de US\$ 100.000,00 por ano. Estes avanços aumentaram expressivamente os custos da terapia sem viabilização dos sistemas de saúde para padronizá-los ou adotá-los.

Num estudo retrospectivo descritivo de revisão da farmacoterapia antineoplásica, Aguiar et al. (2018) determinaram a economia resultante de IF para interceptação de erros previamente à manipulação de medicamentos antineoplásicos, e constataram que dos valores economizados referentes a custos diretos, 70% correspondiam aos anticorpos monoclonais rituximabe e trastuzumabe. Neste trabalho, os valores das IF foram calculados como preço em miligramas dos medicamentos, segundo Brasíndice, podendo ser positivos ou negativos, conforme a intervenção feita.

Em um trabalho prospectivo de validação de prescrição de medicamentos quimioterápicos com projeções de custos indiretos, estimou-se que IF promoveriam no período de um ano a economia de € 92,907, sendo 74% deste valor correspondente a custos hospitalares e 26 % a custos com medicamentos (RANCHON et al., 2011).

Whitman et al. (2018), na revisão de terapias medicamentosas de pacientes com câncer, estimaram que US\$ 4.282,87 foram economizados por paciente por meio de IF, considerando potenciais custos indiretos.

Outro estudo estimou que o custo-benefício do farmacêutico clínico em serviços de onco e hematologia foi de € 3,7 para cada euro investido (DE GREGORI et al., 2020). Em uma revisão sistemática onde 66 estudos foram analisados, Segal et al. (2019) retrataram o custo líquido de cerca de US\$ 116 para cada IF realizada após detecção de PRM.

Ao revisar a literatura sobre os custos associados às IF se observa estudos que utilizam modelagem farmacoeconômica para descrever os desfechos associados ao uso de medicamentos e opinião de especialistas para estimar as probabilidades de ocorrência de eventos adversos. Entretanto, estimativas simples

de custos decorrentes da avaliação da prescrição podem auxiliar o uso racional de recursos financeiros (AGUIAR et al., 2018).

2.6 MÉTODO DELPHI

O método Delphi tem sido utilizado com certa frequência para tomada de decisões na área da saúde quando não existem muitas informações sobre o tema buscado, ou quando estas informações são conflitantes na literatura científica sobre o objeto de estudo que está sendo analisado.

A metodologia Delphi começou a ser utilizada nos anos 60, para a força aérea norte-americana. Mas, foi somente em 1964 que o método Delphi ganhou abrangência mundial com a publicação do artigo *Report on a Long-Range Forecasting Study* (LINSTONE e TUROFF, 2002).

O método Delphi (MD) se classifica como método de prospecção de opinião de especialistas. É caracterizado como uma técnica de pesquisa que consiste na antecipação de possibilidades futuras com base em interação não estruturada entre especialistas, cada um deles baseado exclusivamente em seus conhecimentos e subjetividades. É uma técnica qualitativa, de previsão de tendências, que tem sido utilizada com êxito tanto nos setores públicos e privados para fins de planejamento e no auxílio à tomada de decisões.

É utilizado com muita frequência para tomada de decisões quando não existem muitas informações sobre o tema buscado, ou quando existem muitas informações conflitantes na literatura científica sobre o objeto de estudo que está sendo analisado (JONES e HUNTER, 1995). É uma metodologia que deve ser aplicada para tratar de um assunto muito específico onde os participantes são especialistas em determinada área (PAREJA, 2003).

O MD é utilizado para estruturar a comunicação de um grupo de especialistas por meio de interações realizadas pela repetição de questionários, acompanhados de feedback, mantendo-se o anonimato das respostas dos participantes, na busca de um resultado específico.

Os resultados são analisados pelos pesquisadores entre cada rodada de questionários, onde observadas as tendências e as opiniões dissonantes (assim como suas justificativas), são aplicados ensaios estatísticos nas respostas dos juízes, e os resultados são compilados e novamente expostos ao grupo numa

próxima rodada (KAYO e SECURATO, 1997). Assim, depois de conhecer as opiniões dos outros juízes e o retorno do grupo, os participantes têm a oportunidade de refinar, alterar ou defender as suas respostas e enviar ne reenviá-las aos pesquisadores.

Para Estes e Kuesper, em 1976, o consenso obtido no MD representaria uma consolidação do julgamento intuitivo do grupo, pressupondo-se que este, se bem organizado e coletado, é melhor do que a opinião de um só indivíduo. O conceito de consenso deve ser determinado previamente pelos pesquisadores do estudo (REVOREDO et al., 2015).

A princípio, o resultado esperado era a obtenção de concordância por parte dos especialistas a respeito do assunto pesquisado. No entanto, este conceito foi reavaliado e surgiram muitas variações do método. Em 1996, Gupta e Clarke afirmaram:

Ao contrário de outros métodos de planejamento e previsão, o objetivo do Delphi não é chegar a uma resposta única ou a um consenso, mas simplesmente obter o maior número possível de respostas e opiniões de grande qualidade, de um grupo de especialistas, de modo a subsidiar tomadas de decisão. (GUPTA e CLARKE, 1996, p. 186)

Numa revisão dos estudos em saúde que utilizaram a metodologia Delphi, publicada em 2015, Revoredo e colaboradores concluíram que a partir de 2005 as publicações vêm sendo crescentes nesta área com o uso do MD, o que pode indicar aceitação e reconhecimento desta abordagem metodológica. Apesar das temáticas serem heterogêneas, a maioria abordou avaliações de processos de trabalho. A técnica foi utilizada na elaboração de instrumentos a partir da criação de critérios e indicadores de avaliação de serviços, intervenções em saúde, classificação diagnóstica e validação de conteúdo. O MD foi considerado satisfatório pela possibilidade de obtenção de opiniões de juízes especialistas não reunidos geograficamente sobre questões com poucas referências na literatura e pelo baixo custo de execução.

Na área de farmácia, Dean et al. (2000) e Margarinos-Torres et al. (2007) utilizaram o método para estabelecer critérios e indicadores de farmácia hospitalar e para definição do termo erro de prescrição.

Nos trabalhos em saúde de Humpries et al. (2019) e Searle et al. (2012), as respostas dos especialistas foram analisadas qualitativamente. Verificaram

tendências e opiniões dissonantes por meio de determinação estatística de mediana, amplitude interquartil e posição na escala Likert, sendo o consenso determinado para estes trabalhos como um valor numérico até 3 de intervalo interquartil (distância entre o primeiro e terceiro quartil).

3 MATERIAIS E MÉTODOS E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

AN ANALYSIS OF THE INTERVENTIONS IN ONCOLOGY AND HEMATOLOGY CLINICAL PHARMACY SERVICES IN BRAZIL

Abstract

Background Medication errors are avoidable occurrences that can assume clinically significant dimensions and impose relevant costs to the health system, especially in the context of antineoplastic therapy. *Objective* Assess the clinical significance and economic impacts of a clinical pharmaceutical service. This retrospective study consists of an analysis of pharmacy interventions and drug-related problems found in a review of electronic prescriptions referring to antineoplastic therapy of a public teaching tertiary hospital in Brazil. *Method* Retrospective descriptive study obtained from electronic records of drug-related problems and pharmaceutical interventions related to antineoplastic therapy for oncological and hematological diseases, obtained through the pharmacotherapy review service. The accepted interventions were analyzed for the financial impact generated, evaluating your direct costs. The perception of clinical significance of a random sample of interventions was ascertained by the experts' opinion, using the Delphi method. *Results* The most frequent problem was a "lack of information to professionals" (25.06%), "problems as to the frequency and interval of doses" (22.90%), and "medication underdosing" (16.20%). Dose adjustment (31.50%) and clarifications (30.90%) were the most frequent pharmaceutical interventions. In the second round of Delphi, experts rated 77.77% of interventions as extremely significant and very significant. The main drugs reported in the interventions were cyclophosphamide, carboplatin, methotrexate, folinic acid, and monoclonal antibodies. The savings amounted to US\$ 1,193,970.18 and involved mainly bortezomib, dactinomycin, and monoclonal antibodies. *Conclusion* Medication management service contributed to the rational use of medicines presenting clinical significance and avoiding waste of financial resources.

Keywords clinical pharmacy services . pharmaceutical care . clinical oncology. hematology. pharmacoconomics . antineoplastics

Impacts on Practice

- There are certain careful practices that need to be adhered to in oncology and hematology outpatient units and inpatient units.
- It is necessary to consolidate the role of the pharmacist in the care of patients undergoing antineoplastic therapy as an agent capable of preventing, identifying and managing drug-related problems.
- Pharmaceutical services can promote effective savings of financial resources to the institution.
- The literature still lacks terms to describe the review processes of pharmacotherapy, the analysis of interventions pharmacists performance, and the clinical and economic impacts of these interventions.

Introduction

Medication errors are common but avoidable occurrences that can assume clinically significant dimensions and impose relevant costs to the health system. Chemotherapy is generally considered extremely risky and requires specific safety protocols; such treatments are highly susceptible to medication errors due to their complex regimens, low therapeutic indices, and toxicity even at low concentrations [1, 2, 3]. Cancer patients require special care in terms of drug selection, dose calculations, pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations, and prevention of adverse events [4]. Studies estimate that 1 to 3% of all patients under chemotherapy are affected by medication errors [5].

The pharmacotherapy review is an important type of pharmaceutical assistance where a pharmacist structurally analyzes the drugs given to a patient, in order to control medication-related risks and improve outcomes of drug therapy, detecting, resolving and preventing drug-related problems (DRP). By analyzing the therapeutic indication, laboratory tests, safety, and effectiveness of treatments, pharmacists can identify errors in the prescription and administration of medication and interfere with the patient's therapy through pharmaceutical interventions (PI) to ensure efficacy and safety [6, 7] as well as decrease the incidence of medication errors [8].

Oncological and hematological clinical treatments are costly, especially when medications involve monoclonal antibodies. In a study based on the cost assessment of monoclonal antibodies for various indications, the medications used in oncology and hematology had the highest annual costs, corresponding to 85% of drug-related costs, of over US\$100,000 per year [9]. It is estimated that the cost of drug-related problems is equal to or higher than the cost of the drugs themselves [10]. In this context, actions for the identification of DRP and performance of PI, in addition to contributing to the efficacy and safety of antineoplastic therapy, producing a positive impact on the patients' quality of life, as well as efficiency in the use of resources [11].

Aim of the study

This study aims to analyze the PI performed and characterize the DRP related to the antineoplastic therapy of oncological and hematological diseases of a public tertiary teaching hospital in Brazil, evaluating the clinical significance and financial impact of PI performed.

Ethics approval

This study was approved by the Research Ethics Committee, under the certified number 88452418.5.0000.0096.

Method

STUDY DESIGN

This is a retrospective descriptive study of electronic records on DRP and PI related to antineoplastic therapy of oncological and hematological diseases in a public tertiary teaching hospital.

STUDY ENVIRONMENT, POPULATION AND SAMPLE

The DRP and PI were analyzed in a Brazilian public tertiary teaching hospital, which assists patients with oncological and hematological diseases, under outpatient and inpatient regimen, from January 2015 to December 2018.

In this study, we included the PI performed by pharmacists when DRP was found in the pharmacotherapy review for patients who were prescribed antineoplastic or cytotoxic drugs. Incomplete, untraceable, and duplicate PI records were excluded from the study.

PHARMACOTHERAPY REVIEW

Antineoplastic prescriptions for outpatient and inpatient units are performed electronically. In the pharmacy, manipulation orders are issued after evaluation by pharmacists.

After the prescription validation, the institution's pharmacists with experience and degree in oncology and hematology performed the clinical review of the pharmacotherapy. Evaluated parameters such as patient information, laboratory tests, diagnosis, compliance to the chosen protocols, medications chosen, frequency of medication, dosage, supportive therapy, order of administration, diluent, stability, compatibility between medications, and infusion time.

In the pharmacotherapy review process, we consulted the institution's manuals and international compendiums with the main chemotherapy protocols. To verify drug interactions, incompatibilities, dosage, administration, dose adjustment, *off-label* protocols, we searched secondary databases such as Micromedex Solutions, Up to Date, Pubmed, guidelines such as Brazilian Clinical Oncology (MOC) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and primary sources from scientific articles. For pharmacy technical assistance, we used a table with stability standards, concentration and dilution of antineoplastic and cytotoxic drugs provided by the pharmacy.

When a DRP was detected, pharmacists performed the interventions by contacting the responsible teams, and the interventions in addition to its acceptability, which were all recorded in Microsoft Excel®. The data collected — including diagnosis, medications, protocols, acceptability, place of patient care, type of DRP, and the PI performed — were compiled and categorized according to a classification we adapted from Pharmaceutical Care Network Europe, version 9.1 [12]. In order to reach a consensus on the classifications, we discussed the intervention and checked guides and scientific articles, as well as the patient's medical records and history of prescriptions.

CLINICAL ANALYSIS OF PHARMACY INTERVENTION

The Delphi method was used for a qualitative assessment of the expert consensus [13]. A questionnaire was developed via Google Forms to assess the clinical significance of samples of the PI performed. An intervention record for each one of the nine classified DRP types was randomly selected using the program Research Randomizer and added to a form submitted to oncology and hematology specialists (pharmacists, doctors, and nurses) so that these professionals could rate the PI under the validated significance assessment method published by Estela [14].

After the first round of questionnaires, we verified trends and dissonant opinions through a statistical analysis of the median, through the interquartile range, and through the Likert scale. The

evolution towards consensus was measured by the relationship between the distance from the first to the third quartile of the responses associated with the median value and consensus was established as a value less than or equal to 1.5 [13, 15]. The results were grouped together once and then again given back to the group for a second round of rating, where questions with no clear consensus were reintroduced, this time with references to support the answers. We repeated the process until the experts reached a consensus.

FINANCIAL ANALYSIS OF PHARMACY INTERVENTIONS

Accepted PI that provided interception of errors prior the handling of antineoplastic drugs were analyzed. The direct costs of drugs, infusion sets, and a large volume of parenteral solution were saved by avoiding the handling of incorrect doses, which were converted to american dollars (US\$). The costs added by the PI were also determined. Indirect costs were not included in this study.

The values of the inputs were calculated by consulting the acquisition records of materials and medicines from the last six months prior to PI, available on the hospital electronic system. A researcher reviewed the values obtained.

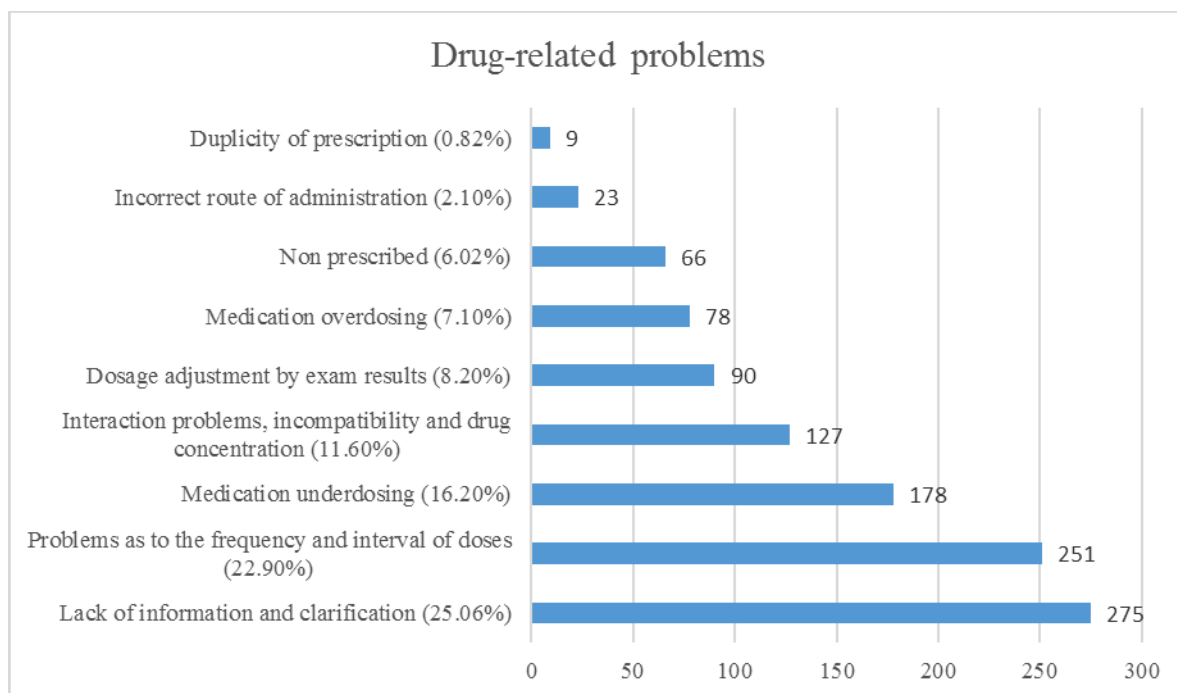
Results

PROBLEMS RELATED TO DRUGS AND PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS

In a 4-year period, the hospital's pharmacy team reviewed 51,210 prescriptions of antineoplastic or cytotoxic drugs, with an average PI rate of 2.15% and an average acceptance rate of 86.20%. We excluded 86 interventions from the study because they did not meet the inclusion criteria.

The most frequently detected DRP in the period were: lack of information to professionals, problems with frequency and interval of doses, and medication overdosing, as shown in Figure 1. Indeed, we observed prescriptions with doses a hundred times higher than the theoretical dosage.

Figure 1: Types of drug-related problems



The main drugs associated with DRP were cyclophosphamide, carboplatin and methotrexate (Table 1). The main PI performed were dose adjustments and clarifications (Table 2).

Table 1: Main medicines with drug-related problems

Medicines	n (%)
Cyclophosphamide	123 (11.2)
Carboplatin	94 (8.5)
Methotrexate	84 (7.6)
Folinic acid	79 (7.2)
Ganciclovir	65 (5.9)
Fluorouracil	57 (5.2)
Monoclonal antibodies	56 (5.1)
Filgrastim	49 (4.4)
Etoposide	46 (4.2)
Doxorubicin	45 (4.1)
Paclitaxel	44 (4.0)
Cisplatin	43 (3.9)
Vincristine	40 (3.6)
Cytarabine	39 (3.5)
Oxaliplatin	36 (3.3)
Mesna	29 (2.6)
Irinotecan	20 (1.8)

Table 2: Types of pharmaceutical intervention

Frequency of pharmaceutical intervention	n (%)
Dose change	346 (31.50)
Clarification	338 (30.90)
Suspension of medicines	197 (18.00)
Pharmacotechnicians	127 (11.60)
Introducion of medicines	66 (6.00)
Route of administration	23 (2.00)

PERCEPTION OF THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF INTERVENTIONS

Nineteen pharmacists, six doctors, and six nurses, all oncology and hematology specialists, responded to the first round of the questionnaire, classifying nine interventions performed by pharmacists. More than 80% of participants had over three years of experience in the field. Seven questions reached a consensus on the first round, and were evaluated as very and extremely significant (Likert average of 5.22). Two of them did not reach a consensus on the first round.

The data were compiled and the two questions reintroduced in a second round, attached with a bibliography for consultation; 54,83% of the participants responded to the second round. In relation to the clinical impact, two interventions were evaluated as significant or very significant, as in the Table 3.

Table 3: Clinical significance of pharmaceutical interventions

Clinical pharmacy intervention cases	Analysis of clinical significance
Rate the following pharmacy intervention: "177 mg of Teniposide in 300 mL of 0.9% ISS was prescribed for a pediatric patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. The pharmacy team suggested a change the volume of the bag to 177 mL, that the optimal concentration for said drug remains".	Experts rated the intervention very significant and significant, AR* 4.76
Rate the following pharmacy intervention: "For a patient with low-risk gestational trophoblastic neoplasia, an intravenous dose of Methotrexate 60 mg was prescribed, but the protocol recommends an intramuscular injection. The pharmacist requested a review on the administration procedure to the teams involved"	Experts rated the intervention very significant and significant, AR* 4.83
Rate the following pharmacy intervention: "For a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura, Rituximab 375 mg/m ² was prescribed on two consecutive	Experts rated the intervention extremely significant and very significant,

<p>days. After checking the patient's drug administration history and confirming previous doses, the prescription was suspended, since the interval on the off-label protocol is weekly and not daily"</p>	AR* 5.54
<p>Rate the following pharmacy intervention: "A patient with breast cancer was prescribed a Pamidronate IV was twice a day. After the pharmaceutical evaluation, a decrease to a once-daily dosage was requested"</p>	<p>Experts rated the intervention extremely significant and very significant, AR* 5.35</p>
<p>Rate the following pharmacy intervention: "Gemcitabine 1000 mg/m² was prescribed to a patient undergoing bladder cancer treatment. However, the patient's bilirubin levels were altered, higher than 1.6 mg/dL, and, according to the literature, the pharmacist suggested that the dose be adjusted to 800 mg/m²"</p>	<p>Experts rated the intervention extremely significant and very significant, AR* 5.25</p>
<p>Rate the following pharmacy intervention: "A patient with non-Hodgkin's lymphoma treated under the R-miniCHOP protocol was prescribed 1.7 mg of Vincristine on D1. The pharmacist asked the medical staff to lower the dosage to 1 mg because the protocol guidelines recommend this fixed-dose"</p>	<p>Experts rated the intervention extremely significant and very significant, AR* 5.00</p>
<p>Rate the following pharmacy intervention: "A patient being treated for breast cancer was prescribed Carboplatin 250 mg, AUC 2. However, with the update of the patient's weight and test results, the pharmacist suggested a dosage increase to 310 mg to the medical team"</p>	<p>Experts rated the intervention extremely significant and very significant, AR* 5.03</p>
<p>Rate the following pharmacy intervention: "For a patient undergoing conditioning for a bone marrow transplant, a Cyclophosphamide IV was prescribed in a high dose. The medical staff requested the inclusion of a dose of Mesna"</p>	<p>Experts rated the intervention extremely significant and very significant, AR* 5.8</p>

*Average Ranking (AAR): Likert scale score of 1-6

FINANCIAL IMPACT OF INTERVENTIONS

The PI performed saved the institution US\$ 1,193,970.18 and generated additional costs of US\$ 2,882.57 in the period (Table 4). The interventions that intercepted the DRP of medication overdose were those that provided the highest financial value, followed by DRP of frequency and interval of doses. The DPR that promoted increased costs were mainly underdose and inclusion of medicines. The drugs most involved with the saved values were bortezomib (85%), dactinomycin (4.95%), and monoclonal antibodies (1.62%).

Table 4: Values resulting from pharmaceutical interventions

	Total DRP saved	per US\$	Total added per DRP	US\$
Problems as to the frequency and interval of doses	14,857.08	US\$	1,176.13	US\$
Medication overdosing	1,074,259.91	US\$	0	US\$
Medication underdosing	0.11	US\$	1,476.30	US\$
Duplicity of prescription	6,866.93	US\$	149.64	US\$
Dosage adjustment by exam results	2,131.22	US\$	80.50	US\$
Non prescribed	17.71	US\$	0	US\$
Incorrect route of administration	6.34	US\$	0	US\$
Interaction problem, incompatibility and drug concentration	0	US\$	0	US\$
Lack of information to professionals	640.26	US\$	0	US\$

Discussion

This study demonstrates the importance of pharmacy services, especially pharmacotherapy reviews, which involve interventions to identify problems related to drugs that could harm patients and incur financial losses to health systems. The average intervention rate of 2.15% is close to the findings in the literature of pharmacy services in oncology and hematology [3, 11, 16, 17] and the 86.22% average acceptability of the period in our study is similar to studies in outpatient and inpatient activities in comparable circumstances [8, 18].

As in similar studies [11, 18, 19], the rates of information-related problems were higher than 30%. The frequency of 25.06% of this type of problem found in our study may be related to the limitations of the institution's electronic record system, which leads to the lack of medical records and electronic protocols, and therapeutic forms. Although electronic prescriptions contribute to the

decrease in errors [1, 3], they must be part of a reliable system that includes the important parameters, in addition to exam results, so that the information is complete and available to all services involved.

In this study, we found that 22.9% of DRPs were related to inappropriate regimen or frequency. Farias et al. [8] reported 30% of inappropriate regimen or frequency in a pharmacotherapy review service involving hematological diseases. The third-highest DRP value in our study was underdosing, with 16.20%. Aguiar et al. [11], in a similar scenario, found 10.80% of underdosing. When we group the underdosing and overdosing, our rate of DRP reaches 23.30%, and the findings in the literature range from 29% to 59.30% [16, 17, 18, 19]. The main PI performed were dose adjustment and clarifications, as rates similar to other studies [3, 8, 11, 18, 21]. Dose adjustment is extremely necessary because the desired therapeutic effect and the prevention of toxicity depend on it [8, 18]. Deviations in doses or failure to comply with therapeutic regimens could lead to ineffectiveness and potential for mortality due to overdose and duplication of prescription, as described by Vantard et al [17]. Given the complexity of the treatment protocols for oncological and hematological diseases, the peculiar characteristics of stability and the concentration of drugs that need to be effective in the treatment, as well as the high toxicity of medications even in therapeutic concentrations, it is essential to pay close attention to the identification of the frequency and dosage problems as they are fundamental guaranteeing patient safety and treatment effectiveness.

The main drugs involved in pharmaceutical interventions, as seen in Table 1, were cyclophosphamide, carboplatin, folinic acid and methotrexate. These treatments are compatible with the profile of the institution, which is a renowned center for treating complex types of cancer and hematopoietic stem cells transplantation. These drugs were also among the most reported by Tuffaha et al. [4] and Aguiar et al. [11]. Carboplatin, which is a medicine whose dosage depends on the renal function of the patient, comprises 8.50% of DRP. Other studies reported a 20% rate [18, 19]. Vantard et al. [17] also reported that platinum salts were related to a higher frequency of DRP. In our study, monoclonal antibodies represented 5.10% of the DRP, while in Chew et al. [18] this value reached 16%.

The resources saved through the interventions were significant and involved mainly high-priced drugs. Bortezomib, dactinomycin and the monoclonal antibodies accounted for almost 13% of the interventions, but in financial terms, their interventions corresponded to 91% of the expenses saved. In this context, interventions were mainly related to problems of overdosing and incorrect cycle frequency. Trastuzumab and rituximab were the most frequently reported antibodies in interventions, as well as in Aguiar et al. [11]. The interception of errors by overdosing a hundred fold higher than the ideal bortezomib and dactinomycin before the dispensing had evident clinical significance in assuring the safety and health of patients. Furthermore, they led to substantial savings in resources. Vantard et al. [17] and Ranchon et al. [19] also found prescriptions for fatal overdoses that exceeded many times over the recommended doses; the latter calculated the indirect costs resulting from thirteen errors that would lead to an additional 216 days of hospitalization, with an estimated annual cost of 92,907€.

The experts classified 77.77% of the PI included in the questionnaire as extremely significant and very significant (Likert average of 5.22). According to Estela et al [14], interventions of extreme significance could avoid an organic failure or the death of a patient, or contribute to a great increase in

the effectiveness of the treatment while this is very significant it could increase the effectiveness or reduce toxicity and contribute to an important increase in quality of care. Other studies [13, 18, 20, 21], performing analysis of all interventions performed, reached lower values, between 47% and 66.66%.

As limitations of this study, we consider that the patient's medical records were not available electronically, which hindered access to data fundamental for analysis of the prescription. As future recommendations, we can suggest measuring the impact of interventions on patients and also on quality of life, as well as assessing indirect costs

Conclusion

This study demonstrates that pharmacotherapy reviews have relevant clinical significance, as determined by the assessment of experts on the impact of interventions. This service also has a considerable financial impact due to the expenses that were saved. Such clinical and financial results could even more significant if they be a part of pharmacotherapeutic follow-up, with visits from pharmacists, and if the indirect costs arising from interventions were evaluated, with the aid of economic models and estimates of the probability of the occurrence of events.

Acknowledgements

The authors thank their work teams and patients from the Hospital Clinics of the Federal University of Paraná.

Funding

This study has not received any financial support.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, Nishida T, Handel E, Svoboda LM, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(6):445–60.
2. Schwappach DLB, Wernli M. Medication errors in chemotherapy: Incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *European Journal of Cancer Care.* 2010;19:285–92.
3. Suzuki S, Chan A, Nomura H, Johnson PE, Endo K, Saito S. Chemotherapy regimen checks performed by pharmacists contribute to safe administration of chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(1):18–25.
4. Tuffaha HW, Abdelhadi O, Al Omar S. Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(1):27–31.
5. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Series Drug safety in oncology 1 Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol [Internet]. Elsevier Ltd; 2018;19(4):191–9.*

6. Blenkinsopp A, Bond C, Raynor DK. Medication reviews. 2012;573–80.
7. Carreño ER, Rodriguez JAM, Guerrero LJ, Rengifo CD, Martinez SS, Fernandez MDA, Real MV. Analysis of pharmaceutical interventions in the onco-haematology area in a tertiary level hospital. 2016;23(1):239.
8. Farias TF, Aguiar K da S, Rotta I, Belletti KM da S, Carlotto J. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2016;14(3):384–90.
9. Hernandez I, Bott SW, Patel AS, Wolf CG, Hospodar AR, Sampathkumar S, Shrank WH. Pricing of Monoclonal Antibody Therapies : Higher If Used for Cancer ? 2016;24(2),109-12.
10. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:192-99.
11. Aguiar K da S, Santos JM, Cambrussi MC, Picoletto S, Carneiro MB. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital em um hospital oncológico. 2018;274(1):1–7.
12. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. The PCNE Classification V 9.1. The Netherlands: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2020;1-10.
13. Humphries D, Ma M, Collins N, Ray N, Wat E, Bazelon J, Pettinelli J, Fiellin DA. Assessing Research Activity and Capacity of *Community*-Based Organizations : Refinement of the CREAT Instrument Using the Delphi Method. *Journal of Urban Health*; 2019;96:912-22.x.
14. Estela AC, Cell IC, Esteban MLS, Riba RF, Lechuga MG, Ramos J. Intervenciones farmaceuticas (parte II): Validacion de la metodologia utilizada para medir el impacto. *Farmacia Hospitalaria.* 2000; 24(4):215:220.
15. Searle RD, Howell SJ, Bennett MI. Diagnosing postoperative neuropathic pain : a Delphi survey. 2012;109:240–4.
16. Ranchon F, Moch C, You B, Salles G, Schwartz V, Vantard N, et al. Predictors of prescription errors involving anticancer chemotherapy agents. *Eur J Cancer.* 2012;48(8):1192–9.
17. Vantard N, Ranchon F, Schwartz V, Gourc C, Gauthier N, Guedat M, et al. EPICC study : evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. 2015;40(2):196–203.
18. Chew C, Chiang J, Yeoh TT. Impact of outpatient interventions made at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;21(2):93–101.
19. Ranchon F, Salles G, Späth H, Schwartz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients : attributable damage and extra costs. 2011;11:478
20. Yeoh TT, Si P, Chew L. The impact of medication therapy management in older oncology patients. 2013;21(5):1287–93.
21. Ferracini AC, Rodrigues AT, de Barros AA, Derchain SF, Mazzola PG. Prescribing errors intercepted by pharmacist intervention in care of patients hospitalised with breast and gynaecological cancer at a Brazilian teaching hospital. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(1):1–7.
22. Overhage MJ, Lukes A. Pratical, reliable, comprehensive method for characterizing pharmacists' clinical activities. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999; 56: 2444-50.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Este estudo reafirma a importância clínica das atividades clínicas farmacêuticas, neste caso, de revisão da farmacoterapia, que apresenta impacto clínico significativo junto aos pacientes, garantindo segurança ao tratamento, assim como efetividade. Em oncologia e hematologia, este cuidado se faz muito necessário devido às características das drogas e às condições dos pacientes.

Outro benefício decorrente da atuação do farmacêutico é relacionado ao uso racional de recursos. Com as intervenções realizadas e detecção de problemas, evita-se o uso indevido de insumos.

Os resultados deste trabalho podem justificar a consolidação da presença do profissional farmacêutico junto às equipes multidisciplinares e também auxiliar a instituição na avaliação e melhoria de seus serviços de saúde, orientando inclusive, em seu planejamento estratégico.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, K. S. et al . Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. Einstein, São Paulo , v. 16, n. 1, 2018

AMERICAN SOCIETY OF HEALTHY-SYSTEM PHARMACISTS. Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. Am J Hosp Pharm. 2018; v. 75, p. 1493-517.

ANACLETO, T. A. et al. Erros de medicação. Pharmacia Brasileira. São Paulo, Janeiro/ Fevereiro, 2010. Disponível em:
https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf. Acesso em: 22 set 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº. 44, de 17 de agosto de 2009, Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 ago. 2009.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 565, de 06 de dezembro de 2012, que dá nova redação aos artigos 1º, 2º e 3º da Resolução/CFF nº 288 de 21 de março de 1996. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 dez. 2012. Seção 1, p. 350.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº. 585, de 29 de agosto de 2013, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 set. 2013. Seção 1, p.186-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União 1998; 10 nov. Seção 1, p. 18-22.

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

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 308 p. : il. (Cuidado farmacêutico na atenção básica ; caderno 2)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874/ GM, de 16 de Maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à

Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 17 maio 2013, Seção 1, p.129-132

BLINKINSOPP, A. et al., Medication reviews. British journal of clinical pharmacology, Oxford, v. 74, n. 4, p. 573-580, 2012.

BOOTMAN J. L. et al., Principles of pharmacoconomics. Harvey Whitney, Cincinnati, 1996

BOOTMAN, J. L. et al. Individualizing gentamicin dosage regimens on burn patients with gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. Journal of Pharmacological Sciences. V. 68, p. 267-272, 1979.

BRAZINHA, I.; FERNANDEZ -LLIMOZ, F. Barriers to the implementation of advanced clinical pharmacy services at Portuguese hospitals. International Journal of Clinical Pharmacy. V: 36, p:1031-8, 2014.

BUBALO, Joseph et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? Journal of Oncology Pharmacy Practice, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 445–460, 2014.

CARREÑO, E. R. et al. PS-058 Analysis of pharmaceutical interventions in the onco-haematology area in a tertiary level hospital. European Journal of Hospital Pharmacy, [s. l.], v. 23, n. Suppl 1, p. A239.1-A239, 2016.

CHARPIAT, B. et al. Prescriptions analysis by clinical pharmacists in the post-operative period: a 4-year prospective study. Acta Anaesthesiol Scand. v. 56, p. 1047-1051, 2012.

CHEW, C. et al. Impact of outpatient interventions made at an ambulatory cancer centre oncology pharmacy in Singapore. Journal of Oncology Pharmacy Practice, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 93–101, 2014.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.; MORLEY, P. Pharmaceutical care practice: the patient-centered approach to medication management. 3.ed., New York: Third Edition, 2012. 697p.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. Una nueva práctica profesional. In: El ejercicio de la atención farmacéutica. Madri: McGraw-Hill – Interamericana; p. 19. 2000.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. Pharmaceutical Care Practice: The clinician's guide. 2. ed. McGraw-Hill, New York. 2004.

COUTSOUVELIS, J. et al. Implementation of a pharmacist-initiated pharmaceutical handover for oncology and haematology patients being transferred to critical care units. Supportive Care in Cancer, 18(7), 811–816, 2010

DE GREGORI, J. et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology-oncology department. J Oncol Pharm Pract. v. 26,

p,1172-1179, 2020.

DEAN, B. et al., What is a prescribing error? *Quality in Health Care*. v. 9, p.232-237, 2000.

EISENBERG, J. M. *Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices*. JAMA, Chicago, v. 262, n. 20, p. 2879-86, 1989.

ERNST F. R., GRIZZLE A.J.: Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. v. 41, p.192-199, 2001.

ESPAÑA. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Consenso sobre Atención Farmacéutica*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.

ESTELA, A. C. et al. Intervenciones farmacéuticas (parte II): validación de la metodología utilizada para medir el impacto. *Farmacia Hospitalaria*. v. 24, p. 215-220, 2000

ESTES, G. M e KUESPERT, D. Delphi in industrial forecasting. *Chemical and Engineering News*, Washington, p. 40-47, 1976.

FARIAS, T. et al. Implementing a clinical pharmacy service in hematology. *Einstein, São Paulo*, v. 14, n. 3, p. 384–390, 2016.

FARRÉ, R., et al., Intervenciones Farmaceuticas (partel): metodologia y evaluacion. *Farm Hosp*, [s. l.], v. 24, n. 3, 2000.

FERNANDEZ-LLIMOS, F. et al. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter*. v. 3, p.167-188. 2005

FERRACINI, A. C. et al. Prescribing errors intercepted by pharmacist intervention in care of patients hospitalised with breast and gynaecological cancer at a Brazilian teaching hospital. *European Journal of Cancer Care*, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 1–7, 2018.

GOARIN, C.; MUGNIER, N. Clinical pharmacist activity in an oncology and haematology unit significantly improves and secures patient care. *Pharmacie Hospitalier et Clinicien*, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 24–32, 2011.

GOSS, P. E. et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 5, p. 391–436, abr. 2013.

GUPTA, U. G., & CLARKE, R. E. Theory and application of the Delphi technique: a bibliography. *Technological Forecasting and Social Change*, 53, 185-211, 1996.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*, Bethesda, v. 47, p. 533-543, 1990.

HERNANDEZ, I. et al. Pricing of monoclonal antibody therapies: higher if used for cancer? *Am J Manag Care*. v. 24, p. 109-112, 2018.

HUMPHRIES, D. et al. Assessing Research Activity and Capacity of Community-Based Organizations: Refinement of the CREAT Instrument Using the Delphi Method. *J Urban Health*. v. 96, p. 912–922, 2019.

INTERFARMA. Câncer no Brasil, a jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros, 2018. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>. Acesso em: 22 set 2020

JONES, J.; HUNTER, D. Qualitative research: consensus methods for medical and health services research. *British Medical Journal*, v. 311, n.7001, p.376–380, 1995.

KAYO, E. K. e SECURATO, J. R. Método Delphi: Fundamentos, críticas e Vieses *Caderno de Pesquisas em Administração* 1 (4): 51-61, 1º sem. 1997

LIEKWEG, A. et al. Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer. *Support Care Cancer*. v. 20, p. 2669–2677, 2012.

LINSTONE, H. A., & TUROFF, M. *The Delphi method: Techniques and applications*. Addison Wesley Newark, NJ: New Jersey Institute of Technology, 2002

MAGARINOS-TORRES, Rachel; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa; PEPE, Vera Lucia Edais. Critérios e indicadores de resultados para a farmácia hospitalar brasileira utilizando o método Delfos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 23, n. 8, p. 1791-1802, Aug. 2007

MULLER T. Typical medication errors in oncology: analysis and prevention strategies. *Onkologie* 26, 539–544, 2003

NERICH, V. et al. Economic impact of prescribing error prevention with computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 8–17, 2013.

NUNES, P. et al. Pharmaceutical intervention and prevention of drug related problems. *Revista Brasileira De Ciencias Farmaceuticas*. 2008;44(4):691-9.

OMS. Medication without harm: WHO's Third global patient safety challenge. 2017. [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>. Acesso em: 11 set 2020

OPAS. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: Proposta*. Brasília: OPAS, 2002.

OPSOMER, M. A. et al. Impact of pharmaceutical intervention on quality of life and coping strategies in patients with haematological malignancies. *Annales pharmaceutiques Francaises*, v. 74, p. 439-447, 2016.

Organización Mundial de la Salud (OMS). El papel del farmacéutico en la atención a la salud: informe de un grupo de consulta de la OMS, Nueva Delhi, India, 13-16 dic, 1988. Ginebra: WHO; 1990.

Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*. v. 43, p. 175-184, 2002.

PAREJA, Ignacio Velez. El Método Delphi. Universidad Tecnológica de Bolívar School of Business, Colombia, 2003.

PASHOS C. L. et al., ISPOR Lexicon. International for Pharmacoeconomic and Outcomes Research, Princeton, 1998.

Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. The PCNE Classification V 9.1. The Netherlands: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation; p. 1-10, 2020.

RANCHON, F. et al. Chemotherapeutic errors in hospitalised cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer*. v, 8, p. 478, 2011.

RANCHON, F. et al. Predictors of prescription errors involving anticancer chemotherapy agents. *European Journal of Cancer*, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 1192–1199, 2012.

RASCATI, K. Introdução à farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010.

REVORÊDO, Luciana da Silva et al. O USO DA TÉCNICA DELPHI EM SAÚDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ESTUDOS BRASILEIROS. *Arquivos de Ciências da Saúde*, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 16-21, 2015.

RIBED, A, et al., Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. v. 38, p. 280-288, 2016

SABATER, D. et al. Types of pharmacist intervention in pharmacotherapy follow-up. *Seguim Farmacoter*, [S.l.], v. 3, n. 2, p. 90–7, 2005.

SACRISTAN DEL CASTILLO, J. A. Farmacoeconomia y evaluación económica de medicamentos: introducción. In JA Sacristán Del Castilho & XB Llach. *Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos*. Editora. Médica, Madrid, P. 19-29, 1995

SEARLE, R. D. et al. Diagnosing postoperative neuropathic pain: a Delphi survey, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, v. 109, p. 240–244, 2012.

SEGAL, E. M. et al. Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team. *J Oncol Pharm Pract*. v. 5, p. 1945-1967, 2019.

SCHWAPPACH D. L., WERNILI, M. Medication errors in chemotherapy: incidence, types and involvement of patients in prevention. A review of the literature. *Eur J*

Cancer Care. May;19 (3):285-92, 2010

SILVA, A. A. et al. Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers. *Einstein*. v. 16, 2018

STRAND, L. M.; MORLEY, R. J.; RAMSEY, R.; LAMSAM, G.D. Drug Related Problems: Their Structure and Function. *The Annals of Pharmacotherapy*, v. 24, p. 1093-1097, 1990.

SUZUKI, S. et al. Chemotherapy regimen checks performed by pharmacists contribute to safe administration of chemotherapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 18–25, 2017.

TUFFAHA, H. W. et al. Clinical pharmacy services in the outpatient pediatric oncology clinics at a comprehensive cancer center. *International Journal of Clinical Pharmacy*, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 27–31, 2012.

TOWNSEND, R. J. Postmarketing Drug Research and Development. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, v. 21, p. 134–136, 1987

VALGUS, J. M. et al. Integration of a clinical pharmacist into the hematology-oncology clinics at an academic medical center. *American Journal of Health-System Pharmacy*, [s. l.], v. 68, n. 7, p. 613–619, 2011.

VANTARD, N. et al. EPICC study: Evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 196–203, 2015.

VELASQUEZ, G. Farmacoeconomía: evolución científica o estrategia comercial. *Revista Panamericana de Salud Pública* v. 5, p. 54-57, 1999.

YEOH, T. T. et al. The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer*. v. 21, p.1287-1293, 2013.

WEINGART, S. N. et al. Chemotherapy medication errors, *The Lancet Oncology*, v. 19, p. 191-199, 2018.

WHITMAN, A. et al. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer*. v. 26, p. 4105-4113, 2018.

CAMILE DA ROCHA

ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES DE UM SERVIÇO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM
ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto
Co-Orientadora: Dra. Juliane Carlotto

CURITIBA
2020