

ARTÍCULOS ORIGINALES

A vigilância farmacológica no cenário brasileiro do século 21 Pharmacological surveillance in the Brazilian scenario of the 21st century La vigilancia farmacológica en el escenario brasileño del siglo XXI

De Alencar, Felipe Lacerda Souza¹; Costa, Rafaela dos Santos¹; Do Amaral, Viviane Souza¹; Navoni, Julio Alejandro^{1,2*}

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Programa de Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA/UFRN), Centro de Biociências, Natal, Rio Grande do Norte, 59064-741, Brasil. ²Instituto Federal do Rio Grande do Norte, Diretoria Acadêmica de Recursos Naturais, Natal, Rio Grande do Norte, 59015-000, Brasil.
***navoni.julio@gmail.com**

Recibido: 21 de mayo de 2022

Aceptado: 15 de julio de 2022

Editor: Susana García.

Resumo. Os estudos em vigilância farmacológica e ecofarmacológicas possibilitam o monitoramento, identificação e minimização de efeitos nocivos advindos do uso de medicamentos. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo descrever o cenário atual da farmacoepidemiologia e ecofarmacovigilância no Brasil, no que se refere à produção, registro, comercialização e uso de medicamentos. Foi realizado um levantamento sistemático, através dos bancos de dados PubMed/Medline, Lilacs e SciELO, cuja temática envolveu pesquisas em farmacoeconomia, farmacovigilância, ecofarmacovigilância e estudo da utilização de medicamentos no Brasil de 2001 a 2019. As publicações distribuíram-se de forma desigual entre as regiões brasileiras. Pacientes hipertensos, oncológicos e as gestantes foram os grupos de risco mais citados e os antimicrobianos, psicotrópicos e antineoplásicos os grupos farmacológicos mais discutidos. Custo de cuidados em saúde foi a temática mais abordada no contexto da farmacoeconomia e grande parte dos trabalhos destinou-se a análise e obtenção de dados referentes ao uso de medicamentos e suas reações adversas. Em relação a ecofarmacovigilância não foram encontradas publicações no Brasil que contemplem essa área. Apesar dos avanços da legislação farmacoepidemiológica e melhorias nos processos de fiscalização, no que tange a vigilância da produção, registro, comercialização e uso de medicamentos, ainda permanecem carências, quanto ao aporte de uma visão científica direcionada, sobretudo ao gerenciamento e diferentes usos dos recursos terapêuticos, e econômicos do sistema de saúde brasileiro, bem como uma visão ambiental referente ao uso de medicamentos.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Farmacoeconomia; Farmacovigilância; Estudos de utilização de medicamento; Ecofarmacovigilância.

Abstract. Studies in pharmacological and ecopharmacological surveillance make it possible to monitor, identify and minimize harmful effects arising from the use of drugs. Therefore, the present study aimed to describe the current scenario of pharmacoepidemiology and ecopharmacovigilance in Brazil, about the production, registration, marketing, and use of medicines. A systematic survey was carried out through the PubMed/Medline, Lilacs, and SciELO databases, whose theme involved research in pharmacoeconomics, pharmacovigilance, ecopharmacovigilance, and the study of drug use in Brazil from 2001 to 2019. Publications were unevenly distributed between Brazilian regions. Hypertensive patients, cancer patients, and pregnant women were the most cited risk groups, and antimicrobials, psychotropics, and antineoplastics were the most discussed pharmacological groups. Cost of health care was the most discussed topic in the context of pharmacoeconomics and most of the work was aimed at analyzing and obtaining data regarding the use of drugs and their adverse reactions. Regarding ecopharmacovigilance, no publications were found in Brazil covering this area. Despite advances in pharmacoepidemiological legislation and improvements in inspection processes, regarding the surveillance of the production, registration, commercialization, and use of medicines, there are still gaps regarding the contribution of a directed scientific vision, especially to the management and different uses of resources. therapeutic and economic aspects of the Brazilian health system, as well as an environmental vision regarding the use of medicines.

Keywords: Pharmacoepidemiology; Pharmacoeconomics; Pharmacovigilance; Drug use studies; Ecopharmacovigilance.

Resumen. Los estudios de vigilancia farmacológica y ecofarmacológica permiten controlar, identificar y minimizar los efectos nocivos derivados del uso de los medicamentos. Ante esto, el presente estudio tuvo como objetivo describir el escenario actual de la farmacoepidemiología y la ecofarmacovigilancia en Brasil, en relación con la producción, el registro, la comercialización y el uso de los medicamentos. Se realizó una encuesta sistemática, a través de las bases de datos PubMed/Medline, Lilacs y SciELO, cuya temática involucró investigaciones sobre farmacoepidemiología, farmacovigilancia, ecofarmacovigilancia y estudio del uso de medicamentos en Brasil desde 2001 hasta 2019. Las publicaciones se distribuyeron de forma desigual entre las regiones brasileñas. Los pacientes hipertensos, los pacientes oncológicos y las mujeres embarazadas fueron los grupos de riesgo más citados y los antimicrobianos, los psicotrópicos y los antineoplásicos fueron los grupos farmacológicos más discutidos. El coste de la asistencia sanitaria fue el tema más abordado en el contexto de la farmacoeconomía y la mayoría de los trabajos estaban dirigidos a analizar y obtener datos sobre el uso de los medicamentos y sus reacciones adversas. En cuanto a la ecofarmacovigilancia, no se encontraron publicaciones en Brasil que aborden esta área. A pesar de los avances en la legislación farmacoepidemiológica y de las mejoras en los procesos de inspección, en lo que respecta a la vigilancia de la producción, registro, comercialización y uso de los medicamentos, todavía falta una visión científica dirigida, sobre todo, a la gestión y a los diferentes usos de los recursos terapéuticos y económicos del sistema de salud brasileño, así como una visión ambiental en cuanto al uso de los medicamentos.

Palabras clave: Farmacoeconomía; Farmacovigilancia; Estudios de utilización de medicamentos. Ecofarmacovigilancia.

Introdução

Os avanços nas pesquisas de medicamentos, em conjunto com sua promoção comercial, criaram uma excessiva crença da sociedade em relação ao poder desses agentes. O desenvolvimento tecnológico e a sua efetividade fez com que esses produtos alcançassem papel central na terapêutica clínica. Pode-se afirmar que, os medicamentos ocupam posição de principal tecnologia empregada na área da saúde (Pontes Junior *et al.* 2008). Entretanto, embora sejam formulados para prevenir, minimizar e/ou curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem produzir efeitos adversos, os quais podem resultar em graves consequências à saúde humana (Baniyadi *et al.* 2014; Sousa *et al.* 2018). Diante do fato, uma crescente atenção tem sido dada aos temas relacionados com a segurança dos pacientes. Diversos países têm estudado o assunto na tentativa de definir estratégias que aumentem a eficácia dos fármacos e reduzam seus riscos (Bordet *et al.* 2001; Antoñanzas 2002; Beijer e Blaey 2002). Nesse contexto, surge a necessidade do desenvolvimento de métodos epidemiológicos de vigilância e segurança do uso de medicamentos. Emerge então, a partir da década de 1960 a chamada farmacoepidemiologia, definida como a aplicação de métodos e raciocínios epidemiológicos sobre os efeitos benéficos e adversos do uso de medicamentos em populações humanas (Botelho e Reis 2015). Esta ciência foi inicialmente subdividida em duas grandes subáreas: Estudos de Utilização de Medicamentos (EUMs) e farmacovigilância. No entanto, o seu gradativo aprimoramento ao longo dos anos, resultou na necessidade da aplicação do fator econômico ao processo farmacológico,

surgindo assim uma terceira vertente: a farmacoeconomia (Moscou *et al.* 2016).

Para a incorporação de legislação específica e aplicação da farmacoepidemiologia e suas vertentes, ocorreram alguns eventos trágicos referente ao de uso de medicamentos. Em 1930, o solvente orgânico dietilenoglicol foi utilizado em um xarope de sulfanilamida e culminou na mortalidade por envenenamento de 105 pessoas nos Estados Unidos. Posteriormente, o Congresso americano aprovou em 1938 uma lei federal de alimentos, medicamentos e cosméticos devido ao acidente de saúde pública vinculada ao dietilenoglicol (Melo *et al.* 2006; WHO 2006; Jahan *et al.* 2017). Já em 1960, a Food and Drug Administration (FDA), iniciou a coleta de notificações de reações adversas a medicamentos e financiou o primeiro programa hospitalar de monitoramento intensivo de fármacos. O ano de 1961 foi marcado pelo desastre teratogênico da talidomida que culminou na sensibilidade internacional do potencial tóxico de produtos farmacêuticos e da necessidade de regulamentação para evitar o uso de compostos prejudiciais (Ortega e Domínguez-Gil 2000; Moro e Invernizzi 2017). Estudos epidemiológicos estabeleceram a relação do fármaco a defeitos congênitos graves em milhares de bebês. Na Inglaterra, este acontecimento levou à criação do "Comitee on Safety of Medicine". Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu um Centro de Monitorização de fármacos de abrangência mundial (Moscou *et al.* 2016; Newbronner *et al.* 2017). Nas décadas de 1980 e 1990 ocorreu uma série de eventos de reações adversas graves. Respondendo a esses problemas, foi criada nos Estados Unidos a "Joint Comission on Prescription

Drug Use” e, na Inglaterra, a “The Drug Research Trust” (Kongkaew *et al.* 2008).

No Brasil, sobretudo em decorrência dos malefícios oriundos do uso indiscriminado da talidomida foi criada em 1997 uma legislação específica sobre a produção e comercialização desse fármaco, regida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – portaria número 354 - SVS/MS. Posteriormente, foram elaboradas também pela ANVISA uma resolução e duas portarias que abarcam o controle da talidomida. A portaria número 344 - SVS/MS que dispõe sobre o regulamento técnico de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Já a resolução RDC número 11 de 2011 apresenta sobre o controle da talidomida e do medicamento que a contenha, e a RDC número 50 de 2015 as indicações previstas para o tratamento com essa substância Ministério da Saúde 1998; ANVISA 2011 a y b.

A partir do fato ocorrido, o processo de regulação de medicamentos se tornou mais criterioso no país. Em 1999 é promulgada a Lei nº 9.782 que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, atribuindo à ANVISA a competência de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica no país. No ano de 2000, outra tragédia ocorreu na associação com tratamento da leishmaniose, o antimoniato de meglumina causou 300 reações adversas locais sérias, algumas tendo por resultado a morte dos pacientes. Esse fato somente reforçou a iniciativa do desenvolvimento de processos de monitorização de medicamentos no Brasil. E em 2001 é instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de farmacovigilância da ANVISA (Galvão *et al.* 2014; Mota *et al.* 2018; Souza *et al.* 2018) e neste mesmo ano o Brasil passou a ser membro oficial no Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (Mello *et al.* 2008).

Além da farmacoepidemiologia e suas vertentes, outra área também vem ganhando destaque referente efeitos adversos de medicamentos, a ecofarmacovigilância. A ecofarmacovigilância é descrita por Holm e colaboradores (2013) como a ciência relacionada à detecção, avaliação e o conhecimento de fármacos no ambiente. Essa ciência se apresenta como um novo conceito que ainda não apresenta regulamentação (Holm *et al.* 2013) que abrange o desenvolvimento e design de medicamentos levando em conta a questão ambiental, educação pela população do uso racional desses compostos e práticas de prescrição mais adequadas (Velo e Moretti 2010; Wang *et al.* 2015)

Essa abordagem apresenta uma relação com a presença de produtos farmacêuticos no ambiente, que geralmente são detectados em baixas concentrações, e apresentam potenciais efeitos negativos para a biota. (Mostofa *et al.* 2013). Existem algumas vias de entrada no ambiente de medicamentos no ambiente, uma delas está associada a excreção desses compostos e que não são completamente removidos nas estações de tratamento de esgoto (Heberer 2002; Bila e Dezotti 2003) e por consequência resultam na contaminação ambiental. Há também os resíduos das indústrias farmacêuticas que também corroboram para a inserção de medicamentos no ambiente (Medhi e Sewal 2012). E uma outra via está relacionada ao descarte inadequado de medicamentos vencidos ou fora de uso que comumente é feito através do lixo comum ou em pias e vasos sanitários (Tong *et al.* 2011; Quadra *et al.* 2019).

Sendo assim, diante da necessidade da conscientização de que os estudos de farmacoepidemiologia e da suas vertentes, bem como a ecofarmacovigilância são imprescindíveis para a detecção, análise e solução dos problemas advindos do uso inadequado de medicamentos e sua relação com o ambiente, este levantamento sistemático tem por objetivo descrever o cenário científico atual de pesquisas farmacoepidemiológicas realizadas no Brasil desde o aprofundamento da discussão temática iniciada, sobretudo em 2001, com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos até os dias atuais e para os estudos da ecofarmacovigilância desde 2007 quando foi descrita pela primeira vez. O estudo almeja ainda analisar o cenário de distribuição de pesquisas entre os estados brasileiros; a evolução de estudos no que tange aos principais grupos de riscos citados; principais grupos de medicamentos; assim como as principais temáticas discutidas entre os artigos, no que se refere ao contexto da farmacoeconomia, farmacovigilância, ecofarmacovigilância e estudos da utilização de medicamentos no Brasil.

Materiais e métodos

Modelo conceitual de hipóteses

Foi estabelecido um modelo conceitual de hipóteses cuja temática envolveu a evolução de pesquisas em farmacoeconomia, farmacovigilância e estudo da utilização de medicamentos no Brasil em relação ao cenário internacional. As hipóteses abrangeram a seguinte questão problema: A farmacoepidemiologia e a ecofarmacovigilância tem sido inserida no âmbito sanitário/ambiental, desde

sua inclusão no cenário brasileiro? Diante disso, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: (i) a farmacoepidemiologia evoluiu satisfatoriamente no cenário brasileiro desde a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, no ano de 2001; (ii) a farmacoepidemiologia tem tido sucesso como ferramenta de gerenciamento sanitário no Brasil; (iii) estudos na área de ecofarmacovigilância estão sendo realizados no Brasil.

Estratégias de pesquisa

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática limitada a artigos cujas pesquisas farmacoepidemiológicas e da ecofarmacovigilância que foram realizadas no Brasil, entre os anos de 2001 e 2019, e publicados em revistas com fator de impacto como indicativo de qualidade. As pesquisas bibliográficas foram realizadas a partir dos bancos de dados PubMed, MEDLINE, Lilacs e SciELO. Foram excluídos da sistematização trabalhos que citaram a farmacoepidemiologia em estudos cujo modelo experimental não fosse o humano, e cujo foco central se distinguiu quanto à correlação da farmacoepidemiologia nos seus aspectos: econômico, de vigilâncias sanitária, ambiental e estudo

da utilização de medicamentos. Foram selecionados para a análise, artigos cujo título, resumo e/ou corpo do texto necessariamente apresentassem descritores propostos pela biblioteca virtual em saúde, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram sistematizados nos respectivos campos de busca dos bancos de dados supracitados da seguinte forma: “Farmacoepidemiologia” AND “Farmacovigilância”; “Farmacoepidemiologia” AND “Farmacoeconomia”; “Farmacoepidemiologia” AND “Estudo da utilização de medicamentos” “Ecofarmacovigilância”

Resultados

Com base nos critérios de busca previamente descritos foi obtido, entre os anos de 2001 e 2019, um total de 7.606 publicações internacionais e nacionais. Estas publicações abordaram o contexto da farmacoepidemiologia em suas três vertentes, de forma conjunta ou individualizada. Do total de 7.606 publicações, 31 (4,18%) foram realizadas no Brasil. Após a aplicação de critérios de qualidade na área das ciências farmacêuticas foi obtida uma amostragem final de 144 publica-

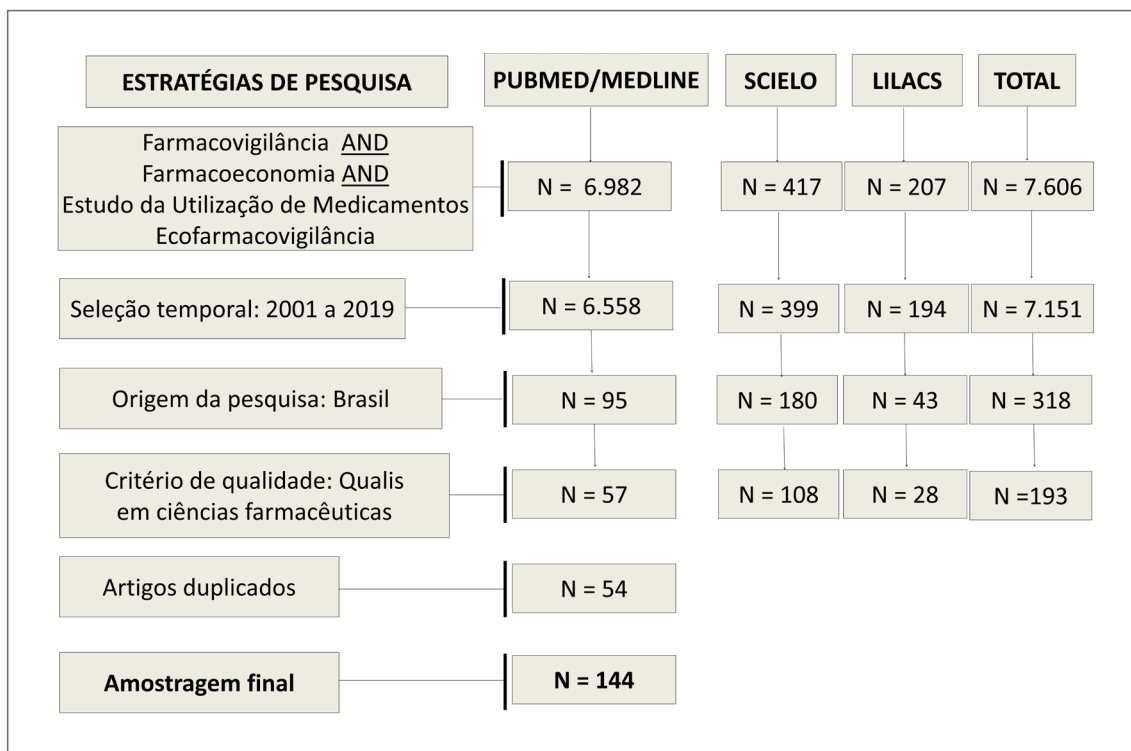


Figura 1. Estratégias de busca e seleção de artigos, de acordo com os descritores e os critérios de inclusão propostos na metodologia.

ções (Figura 1).

Analisando-se as metodologias empregadas entre os artigos selecionados, verificou-se que a avaliação de registros, prescrições médicas, prontuários, receitas, bulas, documentos governamentais, registros hospitalares e/ou dados de publicidade e comercialização de fármacos foram as mais citadas, $n=44$ (30,6%); seguida de realizações de revisões de literatura, $n=36$ (25%); obtenção de dados através de entrevistas e aplicações de questionários exclusivamente, $n=25$ (17,4%); realizações de estudos epidemiológicos, complementados por entrevistas e aplicações de questionário, $n=19$ (13,2%); estudos unicamente baseados em dados epidemiológicos, através da análise de dados populacionais, estudos longitudinais e/ou estudos de cross-section, $n=11$ (7,6%) e estudos experimentais, com base na utilização de modelos animais *in vivo* e/ou *in vi-*

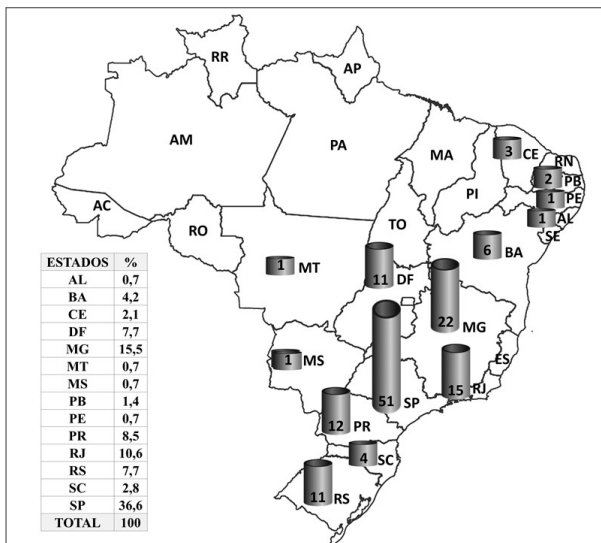


Figura 2. Distribuição de pesquisas científica, no que tange a farmacoepidemiologia, realizadas entre os estados brasileiros.

tro, $n=9$ (6,3%).

As publicações distribuíram-se de forma desigual entre os estados brasileiros, sendo São Paulo, o estado com maior número de trabalhos. As regiões brasileiras com maiores números de pesquisas foram respectivamente: Sudeste com 89 publicações (62,7%), Sul com 27 (19%) e Nordeste e Centro-oeste com 13 estudos (9,1%), cada (Figura 2).

Avaliando-se como critério o ano de publicação, obtiveram-se artigos publicados entre os anos de 2002 a 2019. Nota-se um maior número de

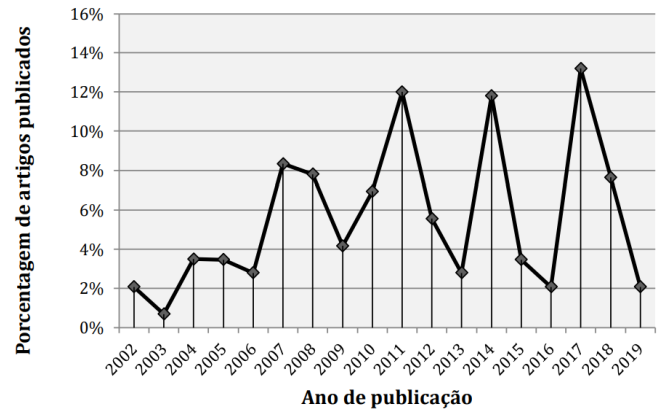


Figura 3. Distribuição temporal das pesquisas científicas realizadas no Brasil frente ao contexto da farmacovigilância, estudo da utilização de medicamentos e farmacoeconomia no século 21.

realizações de estudos a partir de 2007. Entretanto oscilações têm sido observadas ao longo dos anos. O ano de 2017, seguido de 2014 e 2011 foram aqueles com maiores registros na literatura (Figura 3).

Neste estudo um número significativo de estudos (26%) não especificou a faixa etária e/ou gênero, citando apenas a população humana como limite empregado à realização da pesquisa. Os demais artigos especificaram faixas etárias e gênero de forma individualizada ou conjunta. Grande parte dos trabalhos citou a categoria adulta, sendo as faixas etárias mais reportadas: adultos entre 21 e 59 anos de idade (39,1%) e idosos, acima de 60 anos de idade (12,5%). O restante das pesquisas apresenta estudos envolvendo adolescentes (5,7%) e crianças de forma genérica (1,6%) ou subcategorizada: neonatos, de 0 a 28 dias (3,1%); lactentes, 29 dias a 2 anos de idade (4,2%) e escolar, de 2 a 10 anos de idade (6,7%), crianças de 0 a 12 anos de idade (0,5%) e de ampla abrangência a 0 até 112 anos (0,5%)

Avaliando-se as populações de risco constatou-se que apenas 34 (23,6%) do total de 144 publicações apresentaram aspectos fisiológicos e/ou possíveis comorbidades associadas ao uso de medicamentos, sendo os grupos: pacientes hipertensos, oncológicos e gestantes os mais citados. Frente aos pacientes susceptíveis avaliados destacou-se que entre os grupos farmacológicos abordados, os antimicrobianos, os psicotrópicos e os antineoplásicos foram os mais discutidos. Associados aos medicamentos com atuação à

nível de sistema nervoso central, tal qual os psicotrópicos, também foram avaliadas as categorias medicamentosas: ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos e alucinógenos, bem como depressores

de apetite (Tabela 1).

A temática: custo de cuidados em saúde foi a mais citada dentro do contexto da farmacoeconomia. Os demais artigos avaliaram ainda a relação entre

Tabela 1. Principais grupos de risco susceptíveis a reações adversas e respectivos grupos farmacológicos citados no levantamento sistemático realizado de 2002-2019. * Os dados levam em consideração o fato de que nem todos os estudos especificaram a classificação proposta, bem como algumas pesquisas especificaram um ou mais grupos de risco e/ou grupos de fármacos.

Grupos de risco			
Classificação	N	%	Referências
Cardiopatas	3	8,8	Araújo <i>et al.</i> 2005; Soares e Silva 2013; Martins <i>et al.</i> 2017
Diabéticos	5	14,7	Secoli <i>et al.</i> 2005; Borges <i>et al.</i> 2011; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Silva <i>et al.</i> 2018
Gestantes	6	17,6	Carmo e Nitrini 2004; Osorio-de-Castro <i>et al.</i> 2004; Geib <i>et al.</i> 2007; Brum <i>et al.</i> 2011; Bahamondes <i>et al.</i> 2017; Gattás <i>et al.</i> 2018
Hepatopatas	3	8,8	Tatsch <i>et al.</i> 2006; Cabrera <i>et al.</i> 2009; Perazzo <i>et al.</i> 2017
Hipertensos	9	26,5	Secoli <i>et al.</i> 2005
Nefropatas	1	2,9	Toledo <i>et al.</i> 2017
Oncológicos	5	14,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011; Rodrigues <i>et al.</i> 2014; Visacri <i>et al.</i> 2014; Ungari <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Tóxico-dependentes	2	5,9	Cabrera <i>et al.</i> 2009; Opaleye <i>et al.</i> 2009
Total*	34	100	
Grupo de Fármacos			
Alucinógenos	1	1,6	Opaleye <i>et al.</i> 2009
Analgésicos	3	4,8	Melo <i>et al.</i> 2007; Santos <i>et al.</i> 2009; Mota <i>et al.</i> 2010
Ansiolíticos/Hipnóticos	3	4,8	Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Firmino <i>et al.</i> 2011; Abjaude <i>et al.</i> 2015
Antitrombótico	3	4,8	Souza <i>et al.</i> 2014; Martins <i>et al.</i> 2017; Col <i>et al.</i> 2018
Antidepressivos	1	1,6	Netto <i>et al.</i> 2012
Antihipertensivos	9	14,5	Pereira <i>et al.</i> 2004; Guimarães <i>et al.</i> 2007; Bianchin <i>et al.</i> 2012; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Cazarim <i>et al.</i> 2017; Silva e Lima, 2017; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Cazarim e Pereira 2018
Anti-inflamatórios	3	4,8	Araújo <i>et al.</i> 2005; Opaleye <i>et al.</i> 2009; Mota <i>et al.</i> 2010
Antimicrobianos	10	16,1	Carlini e Nappo 2003; Daltio <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Spanember <i>et al.</i> 2011; Picolotto <i>et al.</i> 2010; Perini <i>et al.</i> 2014; Campanha <i>et al.</i> 2015; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Niehues <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017
Antineoplásicos	6	9,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011; Rodrigues <i>et al.</i> 2014; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Visacri <i>et al.</i> 2014; Ungari <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Antipsicóticos/Psicotrópicos	10	16,1	Carlini e Nappo 2003; Daltio <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Spanember <i>et al.</i> 2011; Picolotto <i>et al.</i> 2010; Perini <i>et al.</i> 2014; Campanha <i>et al.</i> 2015; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Niehues <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017
Contraceptivos	1	1,6	Bahamondes <i>et al.</i> 2017
Depressores de apetite	1	1,6	Carneiro <i>et al.</i> 2008
Fitoterápicos	4	6,4	Alegre <i>et al.</i> 2002; Silveira <i>et al.</i> 2008; Balbino e Dias 2010; Moreira <i>et al.</i> 2014
Hipoglicemiantes	4	6,4	Gontijo <i>et al.</i> 2012; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Silva <i>et al.</i> 2018
Imunossuppressores	2	3,2	Castro, 2006; Gongalves
Suplementação proteica	1	1,6	Toledo <i>et al.</i> 2017
Total*	62	100	

o custo de medicamentos e sua efetividade, no que tange aos benefícios gerados aos pacientes. Foram avaliadas ainda relações econômicas quanto à terapia medicamentosa, segurança de uso de medicamentos e financiamento público. Um número significativo dos artigos inseridos na temática: utilização de medicamentos dentro do contexto da farmacoepidemiologia no Brasil especificaram as relações existentes entre o uso de fármacos e suas respectivas implicações à saúde do paciente. Grande parte dos trabalhos relatou ainda o uso inadequado de fármacos, no que tange à automedicação e polimedicação. Frente

ao contexto da farmacovigilância verificou-se que a temática: reação adversa a medicamentos foi a mais citada. Grande parte dos trabalhos destinou-se a avaliação, análise e obtenção de dados referentes aos efeitos colaterais atribuídos ao uso de medicamentos ou ainda medidas de vigilância e notificações de eventos adversos. Um número expressivo de trabalhos evidenciou a importância quanto à vigilância frente à comercialização, registro, controle da produção, prescrições e preparos de novos fármacos inseridos no mercado, assim como destacaram a necessidade do uso adequado de sistemas de informações e notificações.

Tabela 2. Categorização das principais temáticas inseridas no contexto da farmacoconomia, estudo da utilização de medicamentos e farmacovigilância durante as pesquisas bibliográficas de 2002-2019. * Os dados levam em consideração o fato de que algumas pesquisas especificaram um ou mais temas associados aos respectivos descritores.

Farmacoconomia			
Temática abordada	N	%	Referências
Análise custo-benefício	5	18,5	Tatsch <i>et al.</i> 2006; Fonseca <i>et al.</i> 2011; Toledo <i>et al.</i> 2017; Ungari <i>et al.</i> 2017; Cazarim e Pereira 2018
Economia da terapia medicamentosa	2	7,4	Secoli <i>et al.</i> 2005; Perazzo <i>et al.</i> 2017
Custos de cuidados de saúde	12	44,4	Grangeiro <i>et al.</i> 2006; Daltio <i>et al.</i> 2007; Ferraes e Cordoni 2007; Guimarães <i>et al.</i> 2007; Nóbrega <i>et al.</i> 2007; Mota <i>et al.</i> 2008; Areda <i>et al.</i> 2011; Borges <i>et al.</i> 2011; Brandão <i>et al.</i> 2012; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Cazarim <i>et al.</i> 2017; Sopelsa <i>et al.</i> 2017
Estudos de avaliação econômica	1	3,7	Silva <i>et al.</i> 2014
Financiamento governamental	1	3,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011
Gastos em importações	1	3,7	Santos <i>et al.</i> 2017
Mensuração de custos	2	7,4	Silva <i>et al.</i> 2014; Bahamondes <i>et al.</i> 2017
Psicometria aplicada à economia	1	3,7	Baeza <i>et al.</i> 2010
Seguro de saúde	1	3,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011
Tecnologia biomédica/econômica	1	3,7	Silva <i>et al.</i> 2014
*Total	27	100	
Estudo da utilização de medicamentos			
Adesão à Medicação	2	4,5	Martins <i>et al.</i> 2017,87
Automedicação	10	22,7	Osorio-de-Castro <i>et al.</i> 2004; Pereira <i>et al.</i> 2004; Melo <i>et al.</i> 2007; Pereira <i>et al.</i> 2007; Leite <i>et al.</i> 2008; Tourinho <i>et al.</i> 2008; Cruz <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016; Domingues <i>et al.</i> 2017; Secoli <i>et al.</i> 2019
Polimedicação	8	18,2	Pereira <i>et al.</i> 2004; Filho <i>et al.</i> 2008; Ribeiro <i>et al.</i> 2008; Balbino e Diast <i>et al.</i> 2010; Silva <i>et al.</i> 2012; Cassoni <i>et al.</i> 2014; Nascimento <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016
Subutilização de medicamentos	1	2,3	Filho <i>et al.</i> 2018
Uso de Medicamentos	20	45,5	Castro, 2006; Geib <i>et al.</i> 2007; Leite <i>et al.</i> 2008; Costa <i>et al.</i> 2011; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Spanemberg <i>et al.</i> 2011; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Netto <i>et al.</i> 2012; Galvão <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Lutz <i>et al.</i> 2017; Pereira <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017; Gattás <i>et al.</i> 2018; Maniero <i>et al.</i> 2018; Silva <i>et al.</i> 2018; Scheinberg <i>et al.</i> 2018;
Vacinas	3	6,8	Monteiro <i>et al.</i> 2010; Waldman <i>et al.</i> 2011; Domingues <i>et al.</i> 2012
*Total	44	100	

Farmacoeconomia			
Temática abordada	N	%	Referências
Farmacovigilância			
Assistência Hospitalar	5	3,8	Mota <i>et al.</i> 2008; Menolli <i>et al.</i> 2009; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Pontes <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Avaliação de fármacos	3	2,3	Capucho <i>et al.</i> 2008; Reis e Figueras 2010; Viana <i>et al.</i> 2011
Estoque de fármacos	2	1,5	Tourinho <i>et al.</i> 2008; Piveta <i>et al.</i> 2015
Controle de qualidade	10	7,6	Ribeiro <i>et al.</i> 2005; Melo <i>et al.</i> 2007; Ferrari <i>et al.</i> 2007; Mazzola <i>et al.</i> 2009; Bianchin <i>et al.</i> 2012; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Moreira <i>et al.</i> 2014; Silva <i>et al.</i> 2014; Silva e Lima 2017; Martins e Galato, 2018
Controle terapêutico	2	1,5	Ribeiro <i>et al.</i> 2005; Nascimento <i>et al.</i> 2014
Erros de Medicação	2	1,5	Louro <i>et al.</i> 2007; Rissato <i>et al.</i> 2008
Farmacovigilância de produtos fitoterápicos	4	3,0	Alegre <i>et al.</i> 2002; Silveira <i>et al.</i> 2008; Balbino e Dias 2010; Moreira <i>et al.</i> 2014
Interações medicamentosas	7	5,3	Cruciol-Souza e Thomson, 2006; Balbino <i>et al.</i> 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Firmino <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Santelli <i>et al.</i> 2012; Oliveira-Paula <i>et al.</i> 2014
Legislação de Medicamentos	4	3,0	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Melo <i>et al.</i> 2007; Perini <i>et al.</i> 2014; Lucena, 2015
Preparações Farmacêuticas	7	5,3	Capucho <i>et al.</i> 2008; Rissato <i>et al.</i> 2008; Vidotti <i>et al.</i> 2008; Mastroianni <i>et al.</i> 2009; Reis e Cassiani, 2011; Silva <i>et al.</i> 2012; Galvão <i>et al.</i> 2014
Prescrição de medicamentos	21	15,9	Carmo e Nitrini 2004; Filho <i>et al.</i> 2004; Cruciol-Souza e Thomson 2006; Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Melo <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Filho <i>et al.</i> 2008; Flores e Benvegnú, 2008; Leite <i>et al.</i> 2008; Tourinho <i>et al.</i> 2008; Santos <i>et al.</i> 2009; Reis e Figueras 2010; Brum <i>et al.</i> 2011; Faustino <i>et al.</i> 2011; Firmino <i>et al.</i> 2011; Spanemberg <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Cruz <i>et al.</i> 2014; Oliveira-Paula <i>et al.</i> 2014; Perini <i>et al.</i> 2014; Niehues <i>et al.</i> 2017
Reações adversas	23	18,9	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Carlini e Nappo 2003; Pereira <i>et al.</i> 2004; Nagao-Dias <i>et al.</i> 2004; Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Louro <i>et al.</i> 2007; Rissato <i>et al.</i> 2008; Silveira <i>et al.</i> 2008; Cabrera <i>et al.</i> 2009; Opaleye <i>et al.</i> 2009; Picoletto <i>et al.</i> 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Morillo <i>et al.</i> 2010; Reis e Cassiani, 2011; Waldman <i>et al.</i> 2011; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Bif <i>et al.</i> 2014; Nascimento <i>et al.</i> 2014; Varallo <i>et al.</i> 2014; Souza <i>et al.</i> 2014; Abjaude <i>et al.</i> 2015; Silva e Lima 2017; Lima <i>et al.</i> 2019; Mota <i>et al.</i> 2019
Registro de fármacos	3	2,3	Mastroianni e Lucchetta. 2011; Soares e Silva 2013; Batista e Pepe 2014
Segurança do paciente	3	2,3	Castro 2006; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Abjaude <i>et al.</i> 2015
Sistemas de informação em saúde	4	3,0	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Matos <i>et al.</i> 2010; Soares e Silva 2013; Rodrigues <i>et al.</i> 2014;
Notificações de reações adversas	10	9,1	Dainsi 2005; Cruciol-Souza e Thomson 2006; Louro <i>et al.</i> 2007; Balbino e Dias 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Visacri <i>et al.</i> 2014; Colet <i>et al.</i> 2018; Fabretti <i>et al.</i> 2018; Olivieria e Corradi. 2018; Lima <i>et al.</i> 2019; Mota <i>et al.</i> 2019
Vigilância de Produtos Comercializados	18	13,6	Araújo <i>et al.</i> 2005; Dainesi 2005; Castro, 2006; Ferrari <i>et al.</i> 2007; Melo <i>et al.</i> 2007; Mazzola <i>et al.</i> 2009; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Morillo <i>et al.</i> 2010; Reis e Figueras. 2010; Galato <i>et al.</i> 2011; Viana <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Waldman <i>et al.</i> 2011; Lucena, 2015; Cassoni <i>et al.</i> 2014; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Botelho e Reis, 2015; Botelho <i>et al.</i> 2018
*Total	132	100	

Demais informações são destacadas na *Tabela 2*. Quanto aos artigos abordando a temática: ecofarmacovigilância, verificou-se que dos 18 trabalhos encontrados, todos são publicações internacionais, o que evidencia uma escassez de estudos

nessa abordagem no Brasil.

Discussão

O êxito das ações medicamentosas encontra-se diretamente associado à realização de estudos farmacológicos, que possibilitem o uso adequado

desses fármacos em condições clínicas, doses, períodos e regimes terapêuticos (Martins e Galato 2018). Atualmente os fármacos passam por um rigoroso processo de avaliação ao longo do seu desenvolvimento. Uma agência regulamentadora solicita que antes do lançamento de um novo medicamento no mercado seja evidenciada a sua eficácia e garantia para uso (Paumgartten 2019). Neste contexto, após a caracterização completa da molécula e avaliação da sua cinética, farmacodinâmica e toxicidade através de modelos animais (toxicologia não-clínica) iniciam-se os estudos em humanos (estudos clínicos), sendo avaliados critérios tais como eficácia, efeitos farmacológicos adversos e segurança de uso (Brick *et al.* 2008; Vidotti *et al.* 2008).

No entanto, apesar das modernas medidas regulatórias, prévias ao lançamento de fármacos, a segurança para disponibilização e uso dessas substâncias ainda causam inúmeras preocupações. As limitações dos ensaios clínicos reforçam a necessidade da continuidade na avaliação e identificação dos efeitos adversos ao longo de todo o período de comercialização do produto (Freitas e Romano-Lieber 2007). É nesse contexto que surge a necessidade da implementação de medidas propostas pela farmacoeconomia: a farmacovigilância, farmacoeconomia e EUMs (Mota *et al.* 2008; Reis e Figueras 2010; Silva *et al.* 2014).

A Farmacovigilância possui seus objetivos direcionados a questões de segurança no uso de medicamentos (Botelho e Reis 2015), envolvendo todas as etapas de prevenção dos efeitos adversos até a comunicação de tais eventos (WHO 2002; Maigetter *et al.* 2015). Ao passo que, a farmacoeconomia visa melhorar a eficiência dos gastos e análise dos custos e benefícios de terapia medicamentosa para sociedade e serviços de saúde (Areda *et al.* 2011; Rascati 2013; Dixon 2018). Os EUMs, por sua vez, relacionam-se a investigações referentes à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos (Leite *et al.* 2008). As inúmeras aplicabilidades e benefícios provenientes dos estudos farmacoepidemiológicos levaram a sua implantação em países europeus ainda na década de 1960. No Brasil, os estudos referentes ao campo da farmacoeconomia iniciaram-se, de forma incipiente nos anos de 1970. Durante as décadas de 1980 e 1990, a consciência sobre farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde; grupos de defesa do consumidor; centros de informações sobre medicamentos e associações de saúde do profissional. Entretanto, é somente em 1998

que surge a Política Nacional de Medicamentos, destinada à segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, à promoção do uso racional e ao acesso da população àqueles considerados essenciais. Ainda em 1998, foi elaborada a portaria número 344, que estabeleceu um controle mais efetivo na venda de diferentes medicamentos (Sampaio *et al.* 2018). Com a criação da ANVISA em 1999, foi também estabelecida a farmacovigilância no Brasil e a partir de 2000, as unidades de farmacovigilância começaram a obter notificações referentes a reações adversas e qualidade (Mello *et al.* 2008)

Entretanto, é somente em 2001 que ocorre, de fato, a consolidação da farmacoeconomia no Brasil, a partir da criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial da Saúde, número 696 de 2001 (Mendes *et al.* 2008; Botelho e Reis 2015; Mota *et al.* 2018).

A legislação brasileira frente ao contexto da farmacoeconomia tem evoluído ao longo dos anos. Pesquisas nessa esfera têm sido desenvolvidas no Brasil, entretanto a uma baixa proporção quando comparadas ao cenário internacional. Conforme evidenciado no presente levantamento sistemático, quando se estabelece uma relação entre o número de estudos que abrangem a temática proposta de artigos publicados no Brasil em relação ao cenário internacional, aproximadamente 4% das publicações inicialmente consideradas para a realização deste trabalho foram realizadas a nível nacional. Além disso, as publicações apresentam distribuição desigual entre os estados brasileiros, sendo as regiões mais desenvolvidas economicamente as mais estudadas. Dessa forma, se evidencia um déficit significativo na realidade nacional ao não se considerar a heterogeneidade populacional de um país das dimensões do Brasil, fato que conseqüentemente impacta na relação risco/benefício da utilização de fármacos (Travassos *et al.* 2006; Pontes *et al.* 2017)

Essa ideia se faz particularmente importante ao se considerar a disponibilidade para o uso de novos medicamentos lançados no mercado. Pode-se afirmar que os novos medicamentos lançados no comércio necessitam de um processo de farmacovigilância mais ativo, pois informações limitadas sobre suas ações terapêuticas e reações adversas comprometem não somente a saúde dos respectivos usuários que pode representar um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes, mas também eleva os gastos gerados pelo sistema de saúde (Vidotti 2000; Batel Marques *et al.* 2016; Barata-Silva *et al.* 2017; Souza

et al. 2018). Quanto ao gerenciamento econômico do sistema de saúde, salienta-se que a temática: custo de cuidados em saúde foi a mais abordada. Essa temática se caracteriza pela análise e comparação dos custos e consequências de terapias medicamentosas para pacientes, sistemas de saúde e sociedade (Secoli et al. 2005). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), os hospitais despendem de 15 a 20% do orçamento referente as complicações provocadas por mau uso de medicamento (ANVISA 2006). Diante disso, destaca-se que as pesquisas farmacoeconômicas podem auxiliar nos estudos farmacoeconômicos oferecendo os métodos mais eficazes para a elaboração de projetos de estudos de custo-benefício entre outros (Steinke 2018). Nesse contexto, verifica-se a grande relevância da ação conjunta entre os três pilares que compõem a farmacoepidemiologia, cujo objetivo central se encontra alicerçado na segurança do paciente e na prevenção de reações farmacológicas adversas. A reação adversa a medicamentos consiste em uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento, e ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para a modificação de determinada função fisiológica. (Ortega e Domínguez-Gil 2000; Bif et al. 2014; Varallo et al. 2014). Dados do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária expõe que entre os anos de 2006 a 2013, foram reportados 103.887 eventos adversos, destes 38.730 apresentavam uma correlação com medicamentos (Sousa et al. 2018).

Estudos têm demonstrado que a prevalência de reações adversas é maior em mulheres, a exemplo do grupo de gestantes, e em idosos (Mannesse et al. 2000; Pouyanne et al. 2000; Caamaño et al. 2005; Andrade et al. 2014). A utilização de medicamentos por gestantes e suas possíveis reações adversas sobre o feto passou a ser objeto de grande preocupação após a tragédia da talidomida ocorrida entre 1950 e 1960. O fato ocorrido provocou decisivas mudanças nas atitudes e práticas relativas à prescrição de medicamentos durante a gestação (Newbronner et al. 2017). No que se refere aos idosos, observa-se no Brasil um aumento populacional significativo dessa faixa etária, atrelado ao consumo de medicamentos. Os idosos são quatro vezes mais hospitalizados por reações adversas quando comparados à faixa etária dos indivíduos não idosos, abaixo de 60 anos de idade (Mendes et al. 2008; Cassoni et al. 2014; Carvalho et al. 2017; Oliveira e Corradi 2018). Salienta-se que as reações adversas provenientes

do uso de medicamentos representam um aumento significativo nos dias de internação, além de elevar os custos dos tratamentos, sobretudo para pacientes hospitalizados. Dentre os grupos farmacológicos mais citados como causa de admissões hospitalares por reações adversas destacam-se os cardiovasculares, anti-inflamatórios, analgésicos, psicotrópicos, antibióticos, antidiabéticos, antineoplásicos, diuréticos, anticoagulantes e corticosteroide (Botelho et al. 2018). No presente levantamento sistemático os antimicrobianos foram os medicamentos mais abordados. Os agentes antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos em hospitais e representam aproximadamente de 20% a 50% dos gastos com medicamentos (Vlahovic-Palcevski et al. 2000). Além disso, estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos prescritos, sendo considerado como um dos fármacos mais citados em relatos de reações medicamentosas adversas no âmbito hospitalar (Gallelli et al. 2002; Mazzeo et al. 2004).

Cabe ainda destacar que o uso indiscriminado de antimicrobianos tem contribuído para seleção genética de micro-organismos mais nocivos, tornando-os mais resistentes a essas substâncias, o que gera mais um risco para a saúde pública (Usha et al. 2010; Prestinaci et al. 2015). Neste sentido, ao adotar a ecofarmacovigilância em relação a administração de antimicrobianos e de outros medicamentos deve-se incentivar a prescrição e manejo sustentável de fármacos e melhorar a sua coleta quando não são utilizados, tais medidas são fundamentais para reduzir a resistência bacteriana (Wang et al. 2015; Chen et al. 2018) e demais impactos desses compostos no ambiente. No entanto, a ecofarmacovigilância só será adotada quando incorporada na indústria farmacêutica e pela sociedade (Liu et al. 2017). Nesse contexto, destaca-se a necessidade de investir nessa área no Brasil, já que não foram encontrados nesta revisão estudos nacionais da ecofarmacovigilância.

Ainda em relação ao consumo indiscriminado de medicamentos, ficou evidenciado o hábito dos brasileiros de automedicação conforme verificado neste levantamento onde 22,7% dos trabalhos realizados abordavam esse assunto. Estudos revelam que a automedicação geralmente está associada a dificuldade de acesso ao serviço de saúde (Navaes et al. 2010). Os principais problemas relacionados a esse hábito são o desperdício de recurso e aumento da resistência a patógenos, bem como reações adversas (Bennadi 2014). Sendo assim, a implementação de programas de

monitoramento e notificação de eventos adversos consiste em uma importante medida profilática, uma vez que, fornece subsídios aos processos de vigilância e notificação, permite o uso seguro de medicamentos e capacita os profissionais da saúde (Louro *et al.* 2007; Barata-Silva *et al.* 2017). No entanto, apesar dos avanços observados nos últimos anos quanto à farmacovigilância de reações adversas, sobretudo a partir da implantação do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), em 1998, conforme portaria número 802 da ANVISA, ainda se observam carências quanto aos processos de registros, notificações e captações de suspeitas de eventos adversos. Embora, o SAC permita a possibilidade de prescritores e usuários de medicamentos relatarem prováveis eventos adversos, a obrigatoriedade da notificação desses eventos, imposta pela legislação, recai principalmente sobre as indústrias farmacêuticas (Galvão *et al.* 2014; Botelho *et al.* 2018).

Conclusão

No Brasil, apesar dos avanços da legislação farmacoepidemiológica e melhoria gradativa no processo de fiscalização, ainda permanecem carências, quanto ao aporte de uma perspectiva científica, em particular frente à heterogeneidade étnica e socioeconômica de sua população. Tal problemática cria lacunas e afeta a realização de medidas fiscalizadoras eficientes, o que compromete drasticamente a segurança quanto ao desenvolvimento de novos fármacos e, sobretudo eleva a probabilidade de riscos à população usuária, bem como o ambiente. Destaca-se ainda a relevância dos sistemas de notificações governamentais quanto à responsabilidade de compartilhar informações para a população provenientes dos diversos processos de irregularidades farmacológicas constatadas. Entretanto, salienta-se que a eficiência e êxito desse processo dependem não apenas dos órgãos governamentais competentes, mas também de notificações provenientes dos profissionais da saúde, usuários de serviços e empresas fornecedoras. Dessa forma, a implantação de uma visão farmacoepidemiológica sustentável através do estímulo a participação de todos os atores envolvidos nesse processo contribuirá decisivamente para uma melhor compreensão e prevenção de efeitos adversos, além de melhorar o gerenciamento dos diferentes recursos terapêuticos e econômicos do sistema de saúde brasileiro. Além disso, faz se necessário o incentivo para os estudos que contemplem a ecofarmacovigilância no cenário brasileiro e sua perspectiva ambiental.

A partir da realização deste estudo espera-se que os resultados apresentados sirvam como base para o fomento e incentivo para realização de pesquisas científicas no que tange farmacoepidemiologia e suas vertentes, bem como fornecer subsídios para aplicação de políticas mais eficazes de controle e prevenção, de modo a garantir uma melhor eficiência quanto à monitorização da administração de medicamentos.

Referências

Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa É, Filho AIL. 2017. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 20(1):57-69.

Abjaude SA, Melo VSR, Silva NR, Marques LAM, Rascado RR. 2015. Patient safety in drug therapy for mood disorders. *Revista Cubana de Farmácia*. 49(3):483-490.

[ANVISA] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2006. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. *Revista de Saúde Pública*. 40(1):191-192.

[ANVISA] Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011. Resolução n 11 de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.

[ANVISA] Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC número 11 de 22 de março de 2011. https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.html.

Aguiar KDS, Santos JMD, Cambrussi MC, Picolotto S, Carneiro MB. 2018. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein (São Paulo)*. 16(1):1-7.

Alegre P, Bello B, Montanha JA, Schenkel EP. 2002. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 12(2):75-83.

Alvarenga JM, Filho AIL, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Uchoa E. 2007. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults : The Bambuí Health and Aging Study (BHAS) Brazilian

Journal of Psychiatry. 30(1):7–11.

Andrade AM, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha MA, Opitz SP. 2014. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 30(5):1042–1056.

Antoñanzas FV. 2002. Tratamiento de las enfermedades: ¿Una decisión económica? *Revista Economía de la Salud*. 1:7–16.

Aquino EML, Almeida MCC, Menezes GMS, Figueiredo RC, Bensenor IM, Mengue SS, da Fonseca MDJM, Gabrielli L. 2016. Postmenopausal hormone therapy in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): who still uses it? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 25(6):609–617.

Araújo LF, Soeiro AM, FJL, Júnior CVS. 2005. Cardiovascular Events: A Class Effect by COX-2 Inhibitors. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 85(3):222–229.

Areda CA, Bonizio RC, Freitas O. 2011. Pharmacoeconomy: An indispensable tool for the rationalization of health costs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 47(2):231–240.

Baeza FLC, Caldieraro MAK, Pinheiro DO, Fleck MP. 2010. Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Measure of Parental Style (MOPS) - A self-reported scale - according to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) recommendations. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 32(2):159–163.

Bahamondes L, Ali M, Monteiro I, Fernandes A. 2017. Contraceptive sales in the setting of the Zika virus epidemic. *Human Reproduction*. 32(1):88–93.

Balbino EE, Dias MF. 2010. Farmacovigilância: Um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 20(6):992–1000.

Baniasadi S, Habibi M, Haghgoo R, Gamishan MK, Dabaghzadeh F, Farasatinasab M, Farsaei S, Kafi H, Karimzadeh I, Kharazmkia A, *et al.* 2014. Increasing the number of adverse drug reactions reporting: the role of clinical pharmacy residents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 13(1):291–297.

Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. 2017. Desafios ao controle da qualidade

de medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 25(3):362–370.

Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. 2016. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 24(8):413–426.

Batista AJS, Pepe VLE. 2014. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 19(7):2105–2114.

Beijer HJM, Blaey CJ. 2002. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*. 24:46–84.

Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Külkamp-Guerreiro IC. 2012. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 17(2):491–498.

Bif BM, Philippi C, Soares A, Guerreiro I. 2014. Diagnóstico da busca de reações adversas a medicamentos nas diferentes fases da pesquisa clínica. *Revista Brasília Médica*. 50(3):234–241.

Bila DM, Dezottl M. 2003. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*. 26(4):523–530.

Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. 2001. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 56:935–941.

Borges APDS, Guidoni CM, Freitas O, Pereira LRL. 2011. Economic evaluation of outpatients with type 2 diabetes mellitus assisted by a pharmaceutical care service. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 55(9):686–691.

Botelho SF, Martins MAP, Reis AMM. 2018. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. *Ciência & Saúde Coletiva*. 23(1):215–228.

Botelho SF, Reis AMM. 2015. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 20(12):3897–3905.

Brandão CMR, Machado GPM, Acurcio FA. 2012.

Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 52(6):912-937.

Brick VS, Hossne WS, Hossne RS. 2008 Clinical research on new drugs (Phase I). Profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 23(6):531-535.

Brum LFS, Pereira P, Felicetti LL, Silveira RD. 2011. Prescribed and unprescribed drug use among pregnant patients attended by the Unified Health System in Santa Rosa (State of Rio Grande Do Sul, Brazil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 16(5):2435-2442.

Caamaño F, Pedone S, Zuccalà CP, Carbonin P. 2005. Socio demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 40(1):45-52.

Cabrera MAS, Dip RM, Furlan MO, Rodrigues SL. 2009. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics*. 64(4):273-278.

Campanha AM, Siu ER, Milhorança IA, Viana MC, Wang YP, Andrade LH. 2015. Use of psychotropic medications in São Paulo Metropolitan Area, Brazil: pattern of healthcare provision to general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 24(11):1207-1214.

Capucho HC, Mastroianni PC, Cuffini S. 2008. Farmacovigilância no Brasil: A relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 29(3):277-283.

Carlini ELA, Nappo SA. 2003. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 25(4):200-205.

Carmo TA, Nitrini SMOO. 2004. Drug prescription for pregnant women: a pharmacoepidemiological study. *Cadernos de Saúde Pública*. 20(4):1004-1013.

Carneiro MFG, Guerra JAA, Acurcio FA. 2008. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(8):1763-1772.

Carvalho JS, Sena CFA. 2017. Problemas rela-

cionados à manutenção do tratamento medicamentoso em pacientes idosos e as contribuições da atenção farmacêutica. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 5(1):1-23.

Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Seccoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. 2014. Use of potentially inappropriate medication by the elderly in São Paulo, Brazil: SABE Study. *Cadernos de Saúde Pública*. 30(8):1708-1720.

Castro APBM. 2006. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria*. 82 (5 suppl):166-172.

Cazarim MS, Nunes AA, Pereira LRL. 2017. Cost-consequence analysis of Pharmaceutical Care program for systemic arterial hypertension in the public health system in Brazil. *Braz. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 53(3):e00217.

Cazarim MS, Pereira LRL. 2018. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care for hypertensive patients from the perspective of the public health system in Brazil. *PLoS One*. 13(3):e0193567.

Chen D, Liu S, Zhang M, Li S, Wang J. 2018. Comparison of the occurrence of antibiotic residues in two rural ponds: implication for ecopharmacovigilance. *Environmental monitoring and assessment*. 190(9):539.

Colet CF, Amador TA, Heineck I. 2018. Drug Interactions and Adverse Events in a Cohort of Warfarin Users Attending Public Health Clinics. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 32(2):110-117.

Costa KS, Barros MBDA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. 2011. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 27(4):649-658.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. 2006. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 61(6):515-520.

Cruz MJB, Dourado LFN, Bodevan EC, Andrade RA, Santos DF. 2014. Medication use among children 0-14 years old: Population baseline study. *Jornal de Pediatria*. 90(6):608-615.

Dainesi SM. 2005. Pharmacovigilance : More

- Than Ever, an Overall Responsibility. *Clinics*. 60(4):267–270.
- Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. 2007. Overview about pharmacoconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. *Archives of Clinical Psychiatry*. 34(2):208-212.
- Dixon, T. 2018. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. 1st edition. Amsterdam: Elsevier Science.
- Domingues CMAS, Teixeira AMS, Carvalho SMD. 2012. National immunization program: Vaccination, compliance and pharmacovigilance. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 54(18):22–27.
- Domingues PHF, Galvão TF, Andrade KRC, Araújo PCS, Toletino M, Pereira MG. 2017. Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(2):319-330.
- Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, Chaves LA, Bertoldi AD, Ross-Degnan D. 2017. Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the 'Farmácia Popular' programme in Brazil. *BMJ Open*. 7:e017308.
- Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. 2018. Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(9):e00069817.
- Faustino CG, Martins MA, Jacob-Filho W. 2011. Potentially inappropriate medication prescribed to elderly outpatients at a general medicine unit. *Enstein*. 9(1):18–23.
- Ferracini FT, Almeida SM, Locatelli J, Petriccione S, Haga CS. 2011. Implementation and progress of clinical pharmacy in the rational use of medicines in large tertiary care hospital. *Einstein*. 9(4):456-60.
- Ferraes AMB, Cordonni JL. 2007. Consórcio de medicamentos no Paraná: análise de cobertura e custos. *Revista de Administração Pública*. 41(3):475–486.
- Ferrari RG, Winkler SM, Oliveira TCRM. 2007. Avaliação microbiológica de alimentos isentos de registro no Ministério da Saúde Microbiological analysis of foods exempt of legal registration procedures. *Semina: Ciências agrárias*. 28(2):241–250.
- Filho AIL, Firmo JOA, Mambrini JVM, Peixoto SV, Junior PRBDS, Andrade BFD, Lima-Costa MF, Arcúcio FDA. 2018. Cost-related underuse of medications in older adults: ELSI-Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 52(2):1-10.
- Filho AIL, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. 2008. Influence of income on the association between cognitive impairment and polypharmacy: Bambuí Project. *Revista de Saúde Pública*. 42(1):89-99.
- Filho JMC, Marcopito LF, Castelo A. 2004. Medication use patterns among elderly people in urban area in Northeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 38(4):557-564.
- Firmino KF, Abreu MHNG, Perin E, Magalhães SMS. 2011. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil Factors associated with benzodiazepine prescription by local health services in Coronel Fabriciano. *Cadernos de Saúde Pública*. 27(6):1223–1232.
- Flores V, Benvegnú L. 2008. Use of medicines by the elderly in Santa Rosa, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(6):1439–1446.
- Fonseca MCM, Araújo GTB, Etto H, Schiola A, Santoni N, Machado M. 2011. Economic evaluation of clodronate and zoledronate in patients diagnosed with metastatic bone disease from the perspective of public and third party payors in Brazil. *Clinical Therapeutics*. 33(11):1769–1780.
- Freitas MST, Romano-Lieber NS. 2007. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 23(1):167–175.
- Galato D, Pereira GB, Valgas C. 2011. Análise de informes publicitários distribuídos em farmácias e drogarias. *Revista de Saúde Pública*. 45(1):212–215.
- Gallelli L, Ferreira G, Colosimo M, Pirritano D, Guadagnino L, Pelaia G, Maselli R, De Sarro GB. 2002. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *Pharmacological Research*. 46(5):395-400.

- Galvão TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. 2014. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 23(5):507-514.
- Gamboa MML, Roesch HRM, Lemos VPA, Rocha BO, Santos-Oliveira R. 2014. Obligations, precautions and pending issues in regulatory development for radiopharmaceuticals in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(2):285-290.
- Gattás VL, Braga PE, Koike ME. 2018. Safety assessment of seasonal trivalent influenza vaccine produced by Instituto Butantan from 2013 to 2017. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 61:1-8.
- Geib LTC, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. 2007. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cadernos de Saúde Pública*. 23(10):2351-2362.
- Gonçalves SA, Melo G, Tokarskic MHL, Barbosa-Brancod A. 2002. Medication directions as a source of technical and scientific information. *Revista de Saúde Pública*. 36(1):33-39.
- Gontijo MDF, Ribeiro AQ, Klein CH, Rozenfeld S, Acurcio FDA. 2012. Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 28(7):1337-1346.
- Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. 2006. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Revista de Saúde Pública*. 40(Suppl):60-69.
- Guimarães HP, Barbosa LM, Laranjeira LN, Avêzum Á. 2007. Medicine based on evidences and hypertension. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 14(4):265-268.
- Heberer, T. 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*. 131(1-2):5-17.
- Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sörme P. 2013. Implementing ecopharmacovigilance in practice: challenges and potential opportunities. *Drug Safety*. 36(7):533-546.
- Jahan N, Hossain A, Hossain A, Amran S. 2017. Review on Pharmacovigilance Practice for Safety of Medication System in Bangladesh. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 20(1):105-114.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. 2008. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Annals of Pharmacotherapy*. 42(7):1017-1025.
- Leite SN, Vieira M, Veber AP. 2008. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*. 13:793-802.
- Lima EDC, Matos GCD, Vieira JMDL, Gonçalves ICDCR, Cabral LM, Turner MA. 2019. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: crosssectional study. *Jornal de Pediatria*. 95(6):682-688.
- Liu J, Wang J, Hu X. 2017. Knowledge, perceptions, and practice of ecopharmacovigilance among pharmacy professionals in China. *Environmental monitoring and assessment*. 189(11):552.
- Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. 2007. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*. 41(6):1042-1048.
- Lucena RCB. 2015. Articulação entre o Conselho Consultivo da Anvisa e o Conselho Nacional de Saúde: uma análise no período de 2000 a 2010. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 25(2):381-399.
- Lutz BH, Miranda VIA, Bertoldi AD. 2017 Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 51:52.
- Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss M. 2015. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *International journal of health policy and management*. 4(5):295-305.
- Maniero HK, Martins AA, Melo AC, Paz LPDS, Schraiber RDB, Galato D. 2018. Uso de medicamentos em crianças de zero a cinco anos de idade residentes no município de tubarão, Santa Catarina. *Revista Paulista de Pediatria*. 36(4):437-444.

Mannesse CK, Derikx FHM, Rideer MAJ, Velde M, Van DCTJM. 2000. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age and Ageing*. 29(1):35-39.

Martins LB, Martins ILF, Silva RM, Almeida FVDS, Scaramello CBV. 2017. Study of Dabigatran Use in a Brazilian Public Hospital Specialized in Cardiology. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 30(4):334-342.

Martins MAF, Galato D. 2018. Irregularidades dos medicamentos comercializados no Brasil: uma análise das notificações e das medidas sanitárias de 2012 a 2017. *Vigilancia Sanitaria em Debate*. 6(4):23-33.

Mastroianni PC, Lucchetta RC. 2011. Regulamentação sanitária de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 32(1):127-132.

Mastroianni PDC, Varallo FR, Barg MS, Noto AR, Galduróz JCF. 2009 Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(1):163-170.

Matos GC, Rozenfeld S, Martins M. 2010. Human albumin use at hospitals in the Metropolitan Region of Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 26(5):981-990.

Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filipelli A, Rossi F. 2004. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacological Research*. 51(3):269-267.

Mazzola PG, Jozala AF, Novaes LCDL, Moriel P, Penna TCV. 2009. Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of disinfectant and/or sterilizing agents. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(2):241-248.

Medhi B, Sewal RK. 2012. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian journal of pharmacology*. 44(5):547-549.

Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. 2006. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 42(4):475-485.

Melo EB, Teixeira JJV, Mânica GCM. 2007. Histórico das tentativas de liberação da venda de medicamentos em estabelecimentos leigos no Brasil

a partir da implantação do Plano Real. *Ciência & Saúde Coletiva*. 12(5):1333-1339.

Mello DR, Oliveira GG, Castanheira LG. 2008. A regulamentação dos medicamentos- evolução e principais avanços. In: *Medicamentos no Brasil: inovação e acesso*. Rio de Janeiro: Editora Fio-cruz. p. 79-103.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. 2002. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill. p. 93-113.

Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JLi, Silva GMS. 2008. Pharmacovigilance history in Brazil. *Revista Brasileira de Farmácia*. 89(3):246-251.

Menolli PVDS, Ivama AM, Cordoni Júnior L. 2009. Caracterización de los servicios farmacéuticos de atención primaria del Sistema Único de Salud en Londrina, Paraná, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 25(3):254-259.

Ministério da Saúde. 1998. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União*.

Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. 2010. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. 28(18):3127-3133.

Moreira DDL, Teixeira SS, Monteiro MHD, De-oliveira ACAX, Paumgarten FJR. 2014. Traditional use and safety of herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 24(02):248-257.

Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Costa FF, Carmona RDCC, Timenetsky MDCST. 2010. Characterization of rotavirus strains from day care centers: pre- and post-rotavirus vaccine era. *Jornal de Pediatria*. 86(2):155-158.

Moro A, Invernizzi N. 2017. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. 24(3):603-622.

Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. 2016. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 9:3.

- Mostofa K MG, Liu C-Q, Vione D, Gao K, Ogawa H. 2013. Sources, factors, mechanisms and possible solutions to pollutants in marine ecosystems. *Environmental Pollution*. 182:461-478.
- Mota DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. 2008. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciência & Saúde Coletiva* 13:589-601.
- Mota PM, Lima ALZ, Coelho E, Paula EMX, Furini AADC. 2010. Estudo sobre a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 31(2):157-163.
- Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. 2018. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(10):e00000218.
- Mota DM, Álvaro V, Kuchenbecker RDS. 2019. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cadernos de Saúde Pública*. 35:e00148818.
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. 2004. Reações alérgicas a medicamentos. *Jornal de Pediatria*. 80(4):259-266.
- Nascimento MMG, Ribeiro AQ, Pereira ML, Soares AC, Loyola FAI, Dias-Junior CAC. 2014. Identification of inappropriate prescribing in a Brazilian nursing home using STOPP/START screening tools and the beers' criteria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(4):911-918.
- Navaes JDO, Castro LLCD, Carvalho CMSD. 2010. Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. *Ciência & Saúde Coletiva*. 15 (suppl 1):1751-1762.
- Netto MUQ, Freitas O, Pereira LRL. 2012. Anti-depressivos e Benzodiazepínicos: Estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 33(1):77-81.
- Newbronner E, Vargesson N, Atkin K. 2017. The legacy of thalidomide" - A multidisciplinary meeting held at the University of York, United Kingdom, on September 30, 2016. *Birth Defects Research*. 109(4):296-299.
- Niehues GD, Balan AB, Prá VB, Pellizzaro RS, Silva PRAD, Niehues MD, Costa AP, Schwarzbald ML, Diaz AP. 2017. Trends in the prescription of clozapine in a psychiatric hospital: a 5-year observational study. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 39(3):158-164.
- Nóbrega ODT, Marques AR, Araújo ACG, Karnikowski MGDO, Naves JDOS, Silver LD. 2007. Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 22(2):118-123.
- Oliveira HSB, Corradi MLG. 2018. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Medicina*. 97(2):165-76.
- Oliveira-Paula GH, Pereira F; Paccola MT, Martins-Junior AC, Dalla-Costa EMO. 2014. Potential drug-drug interactions in intensive care units of a hospital in Southern Brazil. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 35(2):21-30.
- Opaleye ES, Noto AR, Sanchez ZVDM, Moura YG, Carlos J, Galduróz F, Carlini EA. 2009. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 31(3): 208-213.
- Osorio-de-Castro CGS, Paumgartten FJR, Silver LD. 2004. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência & Saúde Coletiva*. 9(4):987-996.
- Ortega MJ, Domínguez-Gil A. 2000. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farmacia Hospitalaria*. 24(4):258-266
- Paumgartten FJR. 2019. A narrativa de que a lenalidomida é clinicamente superior à talidomida, e questões regulatórias e de custo-efetividade. *Ciência & Saúde Coletiva*. 24(10):3783-3792.
- Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, Avellar AM, Silva PS, Romero C, Veloso VG, Mujica-Mota R, Anderson R, Hyde C, *et al.* 2017. Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. *BMC Gastroenterol*. 17(1):119.
- Pereira FSVT, Stephan C, Cordeiro R. 2007. Self-medication in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 83(5):453-458.

- Pereira LRL, Vecchi LUP, Baptista MEC, Carvalho D. 2004. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. *Ciência & Saúde Coletiva*. 9(2):479–481.
- Pereira PBA, Silva AGC, Percínio Pereira ML, Moraes JT, Sanches C. 2017. A cross-sectional, descriptive study of medication use among persons with a gastrointestinal stoma. *Ostomy Wound Manage*. 63(9):24–31.
- Perini E, Junqueira DRG, Lana LGC, Luz TCB. 2014. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. *Revista de Saúde Pública*. 48(6):873–880.
- Picolotto E, Libardoni LFC, Migott AMB, Geib LTC. 2010. Prevalência e fatores associados com o consumo de substâncias psicoativas por acadêmicos de enfermagem da Universidade de Passo Fundo. *Ciência & Saude Coletiva*. 15(3):645–654.
- Piveta LN, Silva LB, Guidoni CM, Giroto E. 2015. Storage and disposal of medicines by academics from health area from a public university of Paraná. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 36(1):55–66.
- Pontes MA, Tavares NUL, Francisco PMSB, Naves JOS. 2017. Investment of financial resources for the procurement of medicines for primary care in Brazilian municipalities. *Ciência & Saúde Coletiva*. 22(8):2453–2462.
- Pontes Junior DM, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS, Massena EP, Portela MC, Miranda MC, Silva RS. 2008. A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(9):2081–2090.
- Pouyanne P, Haramburu R, Imbs LL, Begaud B. 2000. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 320(7241):1036.
- Prado MAMB, Francisco PMSB, Barros MBA. 2017. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(4):747–758.
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. 2015. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*. 109(7):309–318.
- Quadra GR, Silva PSA, Paranaíba JR, Josué IIP, Souza H, Costa R, Fernandez M, Vilas-Boas J, Roland F. 2019. Investigation of medicines consumption and disposal in Brazil: A study case in a developing country. *Science of The Total Environment*. 671:505–509.
- Rascati K. 2013. *Essentials of pharmacoeconomics*. 2th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins.
- Reis AMM, Cassiani SHDB. 2011. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 66(1):9–15.
- Reis AMM, Figueras A. 2010. Analysis of the evidence of efficacy and safety of over-the-counter cough medications registered in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(1):135–145.
- Ribeiro AQ, Araújo CMD, Acurcio FDA, Magalhães SMS, Chaimowicz F. 2005. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 10(4):1037–1045.
- Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, César CC, Acurcio FDA. 2008. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*. 42(4):724–732.
- Rissato MDAR, Romano-Lieber NS, Lieber RR. 2008. Terminology for drug incidents in the hospital context. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(9):1965–1975.
- Rodrigues R, Slomp AM, Carneiro MB, Bernardi EAT. 2014. Profile of use of systemic anti-infectives in a cancer hospital. *Revista de Saúde Pública do Paraná*. 15(4):42–52.
- Sampaio OS, Sancho LG, LAGO RF. 2018. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cadernos Saúde Coletiva*. 26(1):15–22.
- Santelli AC, Ribeiro IS, Daher A, Boulos M, Marchesini PB, Santos RLC, Lucena MBF, Magalhães I, León AP, Junger W, *et al*. 2012. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. *Malaria Journal*. 11(1):286.

- Santos AMA, Tejada CAO, Jacinto PA. 2017. Economic determinants of the demand for importation of pharmacochemical and pharmaceutical products. *Cadernos de Saúde Pública*. 33(9):e00087916
- Santos DB, Barreto ML, Coelho HLL. 2009. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. *Revista de Saúde Pública*. 43(5):768–778.
- Santos RM, Sette IMF, Farias BL. 2011. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 47(2):391–398.
- Scheinberg MA, Felix PAO, Kos IA, Andrade MA, Azevedo VF. 2018. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. *Einstein*. 16(3):1-6.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc L, Maeda ST. 2005. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência & Saúde Coletiva*. 10(suppl):287-296.
- Silva ALD, Ribeiro AQ, Klein CH, Acurcio FDA. 2012. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. *Cadernos de Saúde Pública*. 28(6):1033–1045.
- Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. 2014. Economic evaluation of health technologies: checklist for critical analysis of published articles. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 35(3):219–227.
- Silva MRR, Diniz LM, Santos JBR, Reis EA, Mata ARD, Araújo VED, Álvares J, Acurcio FDA. 2018. Uso de medicamentos e fatores associados à polifarmácia em indivíduos com diabetes mellitus em Minas Gerais, Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 23(8):2565–2574.
- Silva YOM, Lima MG. 2017. Incidência de interações por eventos adversos a medicamentos em Minas Gerais. *Scientia Medica*. 27(1):1-6.
- Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. 2008. Farmacovigilância e reações adversas das plantas medicinais e fitoterápicos: Uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 18(4):618–626.
- Soares C, Silva GA. 2013. Use of pharmaceutical care programs records of the Outpatient Information System for the assessment of patient's medication use and adherence. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 21(3):245-252.
- Sopelsa M, Motter FR, Barcellos NT, Leite HM, Paniz VMV. 2017. Pharmacotherapeutic profile of users and expenditure on high-cost drugs in São Leopoldo, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(4):759-770.
- Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Menguê SS, Bertoldi AD, Pizzol TDSD, Tavares NUL, Oliveira MA, Luiza VL, Ramos LR, *et al.* 2018. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(4):e00040017.
- Souza AC, Dos Santos AFV, Elias SC, De Castilho SR. 2014. Uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos por varfarina: Um estudo de caso. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 35(3):451–457.
- Spanemberg L, Nogueira EL, Silva CTB, Dargél AA, Menezes FS, Neto AC. 2011. High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. *General Hospital Psychiatry*. 33:45–50.
- Steinke DT. 2018. Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. In: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier. p. 202-214.
- Tatsch FF, Sette H, Vianna D. 2006. Pharmacoeconomics applied to chronic hepatitis C. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 10(1):51–54.
- Toledo LAK, Noblat ACB, Nascimento HFD, Noblat LACB. 2017. Economic evaluation of human albumin use in patients with nephrotic syndrome in four Brazilian public hospitals: pharmacoeconomic study. *Sao Paulo Medical Journal*. 135(2):92-99.
- Tong AYC, Peake BM, Braund R. 2011. Disposal practices for unused medications around the world. *Environment International*. 37(1):292-298.
- Tourinho FSV, Bucarety F, Stephan C, Cordeiro R. 2008. Home medicine chests and their relationship with self-medication in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 84(5):416–422.
- Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. 2006. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência*

& Saúde Coletiva. 11(4):975-986.

Tsuji RLG, Silva GV, Ortega KC, Berwanger O, Mion JD. 2012. An economic evaluation of antihypertensive therapies based on clinical trials. *Clinics*. 67(1):41-48.

Ungari AQ, Pereira LRL, Nunes AA, Peria FM. 2017. Cost-effectiveness analysis of XELOX versus XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school. *BMC Cancer*. 17(1):691.

Usha PTA, Sabitha J, Nisha AR. 2010. Antimicrobial Drug Resistance - A global concern. *Veterinary World*. 3(3):138-139.

Varallo FR, Capucho HC, Silva Planeta C, Carvalho MP. 2014. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 69(3):163-167.

Velo G, Moretti U. 2010. Ecopharmacovigilance for better health. *Drug Safety*. 33(11):963-968.

Viana OS, Medeiros FPM, Grangeiro-Júnior S, Albuquerque MM, Soares MFLR, Soares-Sobrinho JL, Alves LDS, Rolim L, Silva KERD, Neto PJR. 2011. Development and validation of a HPLC analytical assay method for efavirenz tablets: a medicine for HIV infections. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*. 47(1):97-102.

Vidotti CCF, Castro LLC, Calil SS. 2008. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Revista Panamericana de Salud Pública*. 24(1):36-45.

Vidotti CCF. 2000. A tênue fronteira entre a cura e o malefício. *Revista Pharmacia Brasileira*. 22:36-39.

Visacri MB, Souza CM, Pimentel R, Barbosa CR, Sato CMS, Granja S, Marialva MD, Lima CSP, Mazzola PG, Moriel P. 2014. Pharmacovigilance in oncology: Pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(2):411-422.

Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. 2000. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 56(1):97-101.

Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. 2011. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Revista de Saúde Pública*. 45(1):173-184.

Wang J, He B, Hu X. 2015. Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: implication for ecopharmacovigilance. *Environmental monitoring and assessment*. 187(6):331.

[WHO]. World Health Organization. 2002. The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. [Internet]. World Health Organization. [citado em 10 de junho de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

[WHO]. World Health Organization. 2006. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. [Internet]. World Health Organization. [citado em 22 de junho de 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>