

Brazilian Journal of —
**HEALTH AND
PHARMACY**

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Volume 2, Número 2, 2020.



Em tempos desafiadores em que a sociedade necessita de respostas rápidas, a ciência assume um protagonismo inesperado e inédito, e neste sentido pesquisadores internacionais e brasileiros têm trabalhando intensamente para que os resultados das pesquisas contribuam, de forma rápida e responsável, com demandas emergentes da sociedade e dos serviços de saúde.

E as ciências da saúde, sobretudo as ciências farmacêuticas, têm se destacado frente as estas necessidades, desde a busca por novas vacinas até a elaboração e validação de protocolos para que profissionais atuem de forma segura, efetiva, resolutiva e humanizada nos serviços de saúde.

E neste cenário, o Brazilian Journal of Health and Pharmacy publica o volume 2 , número 2 de 2020 traz seis importantes trabalhos científicos que evidenciam e reforçam o compromisso milenar das ciências farmacêuticas para produção de conhecimento de forma coesa com as demandas sociais. Além da profundidade da discussão contida em cada artigo, eles evidenciam a amplitude de atuação profissional e do escopo do *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, visto que este volume traz artigos que contribuem de forma direta com profissionais que atuam nos serviços clínicos, nos estudos farmacoepidemiológicos, no ensino farmacêutico, na toxicologia e nos centros de informações sobre medicamentos.

Desejamos uma excelente leitura a todos e aproveitamos para convidar farmacêuticos e profissionais da saúde a submeterem seus trabalhos para que juntos possamos trocar experiências e realizarmos as transformações necessárias.

Por fim, parabênizo os autores pelas publicações dos trabalhos de excelência que contribuirão com o avanço das discussões científicas e com o enfrentamento dos desafios atuais e vindouros!

“É necessário que as pesquisas sejam comprometidas, não apenas com o conhecimento do mundo, mas com sua transformação.” Roberto Briceño-León

Muito obrigado!

André Oliveira Baldoni

Editor Associado

EDITOR CHEFE**Andrea Grabe Guimarães***Universidade Federal de Ouro Preto***COMITÊ EDITORIAL****André de Oliveira Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Andrea Grabe Guimarães***Universidade Federal de Ouro Preto***Carla Penido Serra***Universidade Federal de Ouro Preto***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Mônica Cecília Santana Pereira***Assessora Acadêmica***Renata Cristina R. Macedo do Nascimento***Universidade Federal de Ouro Preto***REVISORES****Ana Carolina Moreira Souza***FERLAGOS, RJ, Brasil***André de Oliveira Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Andréa Grabe Guimarães***Universidade Federal de Ouro Preto***Alessandra Ésther de Mendonça***Universidade Federal de Juiz de Fora***Caio Cesar Sestile***Sociedade Educacional de Santa Catarina – UniSociesc***Carla Penido Serra***Universidade Federal de Ouro Preto***Elaine Maria de Souza Fagundes***Universidade Federal de Minas Gerais***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Flávia Dias Marques Marinho***Universidade Federal de Ouro Preto***Gláucia Maria Lopes Reis***Universidade Federal de São João del-Rei***Glenda Nicioli da Silva***Universidade Federal de Ouro Preto***Gracielle Ferreira Andrade***Universidade Federal do Espírito Santo***Jacqueline de Souza***Universidade Federal de Ouro Preto***Juliana Hipólito Pessotti***Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga***Mariana Linhares Pereira***Universidade Federal de São João del-Rei***Mônica Cecília Santana Pereira***Assessora Acadêmica***Pollyanna Álvaro Spósito***Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga***Renata Cristina R. Macedo do Nascimento***Universidade Federal de Ouro Preto***Rondinelle Gomes Pereira***Faculdade Pitágoras Governador Valadares***Valéria Barbosa Souza***Universidade Estadual de Campinas***Vanessa Carla Furtado Mosqueira***Universidade Federal de Ouro Preto***Vinícius Viana Pereira***Universidade Federal de Minas Gerais*

EQUIPE EDITORIAL

**CONSELHO REGIONAL DE
FARMÁCIA DE MINAS GERAIS**

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2020/2021

Júnia Célia de Medeiros

Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas

Vice-presidente

Leandro Catarina Leal

Secretário-geral

Christian Francisco De Matos

Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Maria Cláudia Moreira de Faria

Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO E DESIGN

Amanda Coimbra

Héllen Torres

Pedro Godoy

Margarida Oliveira

Rafaela de Angeli Gama

CAPA: Adobe Stock

- 6** | **Farmácia de Ouro: implantação de um centro de informação de medicamentos, com foco em segurança do paciente e farmacovigilância, na região dos Inconfidentes, Minas Gerais**
Golden Pharmacy: implementation of a medicines information center, focused on patient safety and pharmacovigilance, in the region of Inconfidentes, Minas Gerais
DUTRA, N.F.¹; ARAUJO, A.T.¹; VILAÇA, M.V.¹; LOPES, Z.P.P.¹; REYNALDO, J.R.¹; VIEIRA, I.R.C.¹; SOUZA, L.L.C.¹; SANTOS, T.G.¹; FERREIRA, W.R.²; PEDROSO, L.A.²; SEBASTIÃO, E.C.O.³; NASCIMENTO, R.C.R.M.^{3*}
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-1>
- 20** | **Avaliação do nível de conhecimento de graduandos de farmácia e odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora acerca dos riscos ocupacionais**
Evaluation about the knowledge level of grad students from pharmacy and dentist school in Universidade Federal de Juiz de Fora, about occupational risks.
FERREIRA, R.P.^{1*}; MANFRINI, R.M.¹; PEREIRA, R.M.C.²
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-2>
- 27** | **Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária**
Antidepressant drugs: prevalence, profile and knowledge of user population
CRUZ, A.F.P.^{1*}; MELO, B.V.¹; DE SOUZA, B.F.X.¹; SILVA, G.R.¹; SILVA, P.E.E.M.¹; CARVALHO, S.J.¹
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-3>
- 35** | **Estudo da oferta de medicamentos antieméticos para abordagem de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos no Brasil**
AMENO, A.J.S.* e REIS, A.M.M.
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-4>
- 46** | **Contribuições de monitoramento da farmacoterapia com peginterferon e ribavirina em um paciente com hepatite C crônica**
Contributions of peginterferon and ribavirin pharmacotherapy monitoring in a chronic hepatitis C patient
***SANTOS-ROCHA, J.B.S.¹; BUENO, F.²**
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-5>
- 57** | **Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso**
Synthetic opioids: a new generation of psychoactive substances used as drugs of abuse
SILVA, F.S.G.¹; MARINHO, P.A.*^{1,2}
<https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>



Farmácia de Ouro: implantação de um centro de informação de medicamentos, com foco em segurança do paciente e farmacovigilância, na região dos Inconfidentes, Minas Gerais

Golden Pharmacy: implementation of a medicines information center, focused on patient safety and pharmacovigilance, in the region of Inconfidentes, Minas Gerais

DUTRA, N.F.¹; ARAUJO, A.T.¹; VILAÇA, M.V.¹; LOPES, Z.P.P.¹; REYNALDO, J.R.¹; VIEIRA, I.R.C.¹; SOUZA, L.L.C.¹; SANTOS, T.G.¹; FERREIRA, W.R.²; PEDROSO, L.A.²; SEBASTIÃO, E.C.O.³; NASCIMENTO, R.C.R.M.^{3*}

1. Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

2. Farmácia Escola, Escola de Farmácia, UFOP, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

3. Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, UFOP, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:** Prof.a Dra. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento

Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, UFOP | Campus Morro do Cruzeiro s/n, Bauxita, Ouro Preto/MG - CEP 35.400-000

Email: renata.nascimento@ufop.edu.br | Telefone: +55 31 3559-1098

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-1>

Recebido em 29/05/2020; Aceito em 30/08/2020

RESUMO

Os medicamentos são uma das tecnologias mais utilizadas para a prevenção e tratamento dos problemas de saúde da população. Porém, juntamente com a evolução do arsenal terapêutico, começaram os incidentes relacionados ao uso destes produtos, fazendo-se necessária a criação da farmacovigilância. O presente estudo objetivou descrever o processo de implantação do Farmácia de Ouro, o serviço de farmacovigilância da Farmácia Escola da Universidade Federal de Ouro Preto, e avaliar o perfil das notificações de eventos adversos a medicamentos (EAM) e queixas técnicas recebidas no primeiro trimestre de implantação deste serviço. Foi realizado um estudo transversal, descritivo, no período de março/2019 a janeiro/2020. A implantação do serviço foi composta de quatro etapas - constituição da equipe, revisão de literatura, elaboração de fluxograma para coleta de dados e formulário de notificação e divulgação do serviço. Para a análise do perfil das notificações foram consideradas as variáveis: tipo de notificação, notificador, medicamento/produto para a saúde suspeito e motivo da notificação. Durante o período de estudo, foram realizadas quatro atividades de divulgação para profissionais de saúde de Ouro Preto, totalizando 122 participantes. Até janeiro/2020, o Farmácia de Ouro recebeu apenas três notificações, sendo duas de queixa técnica por desvio de qualidade (uma luva de procedimento e um medicamento) e um EAM (reação adversa não registrada em bula). Foi possível observar a importância de realizar atividades de educação continuada e incentivo à notificação por profissionais de saúde e população, para fomentar a notificação espontânea e promover o uso seguro de medicamentos e produtos para a saúde.

Palavras-chave: Farmacovigilância, Notificação, Uso de medicamentos, Segurança do Paciente.

ABSTRACT

Medicines are one of the most used technologies for the prevention and treatment of the population's health problems. However, with the evolution of the therapeutic arsenal, incidents related to the use of these products began, culminating in the creation of pharmacovigilance. This study aimed to describe the implementation of "Farmácia de Ouro", the pharmacovigilance service at the School of Pharmacy of the Federal University of Ouro Preto, and to evaluate the profile of adverse drug event (ADE) notifications and technical complaints received in the first quarter of its implementation. A



cross-sectional and descriptive study was carried out from March / 2019 to January / 2020. The implementation of the service consisted of four stages - constitution of the team, literature review, preparation of a flowchart for data collection and notification form, and advertisement. The variable used to analyze the profile of the notifications were: type of notification, notifier, medicine/health product suspected and a reason for notification. During the study period, four meetings were carried out with health professionals in Ouro Preto, totaling 122 participants. Until January / 2020, the "Farmácia de Ouro" received only three notifications, two of which were technical complaints about quality deviation (a procedure glove and medicine) and one ADE (adverse reaction not registered in the package leaflet). It was possible to observe the importance of carrying out continuing education activities and encouraging notification by health professionals and the population, to stimulate spontaneous notification and promote the safe use of medicines and health products.

Keywords: Pharmacovigilance, Notification, Drug utilization, Patient Safety.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são utilizados para a prevenção e tratamento dos problemas de saúde desde a antiguidade, mas seu uso está associado a riscos potenciais para a saúde (WHO, 2008). Em 1848, ocorreu o primeiro registro de uma reação adversa a medicamento (RAM), definida como "qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças" (OPAS, 2005). Esse registro de RAM marcou o início institucional da farmacovigilância, a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com o medicamento (ANVISA, 2019a; OPAS, 2010).

Em decorrência da Segunda Guerra Mundial, houve a necessidade de desenvolvimento da indústria farmacêutica, tornando os medicamentos uma das principais tecnologias em saúde (WHO, 2008). Como consequência da democratização do acesso, surgiram incidentes relacionados ao uso destes produtos, com destaque para a tragédia da talidomida, na década de 1960 (DE MELO *et al.*, 2006; KAWANO *et al.*, 2006; MENDES *et al.*, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A segurança do paciente, entendida como a redução do risco de dano desnecessário associado ao cuidado, tem sido considerada atributo prioritário da qualidade dos sistemas de saúde em todo o mundo (BRASIL, 2013). A fim de melhorar o perfil de segurança dos medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um sistema colaborativo para a coleta internacional de dados sobre a ocorrência ou suspeita de eventos adversos a medicamentos (EAM). O sistema é baseado em centros de farmacovigilância nacionais, que recebem e consolidam notificações realizadas por profissionais de saúde, pacientes e fabricantes (OPAS, 2010).

O principal método para detecção e quantificação dos EAM no período pós-comercialização é a notificação espontânea. Esta é uma importante ferramenta para detectar precocemente e prevenir a possibilidade da ocorrência de morbi-mortalidade relacionada à utilização de medicamentos e caracterizar o seu perfil de segurança (MENDES *et al.*, 2008; OPAS, 2011; FARIA, 2017). Entretanto, a subnotificação dos EAM é ainda uma realidade nacional e um dos principais desafios enfrentados pelos sistemas de saúde (HAZELL; SHAKIR, 2006; PEREIRA, 2002; PEZATO *et al.*, 2015; FARIA, 2017; ALVES *et al.*, 2019).



Por meio do monitoramento das notificações de eventos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos, é possível acompanhar o desempenho dos medicamentos disponíveis no mercado e promover ações para minimizar os possíveis danos decorrentes do seu uso (DRESCH, 2006; OPAS, 2011). Apesar das pesquisas sobre a segurança no uso de medicamentos concentrarem-se nos cuidados secundários, devido à alta complexidade dos procedimentos, muitos incidentes têm suas raízes nos cuidados primários em saúde. Entretanto, pesquisas neste campo ainda são incipientes (ROSA et al., 2018).

Neste contexto, o presente trabalho objetivou descrever o processo de implantação do Farmácia de Ouro, serviço de farmacovigilância da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), em Minas Gerais (MG), e avaliar o perfil das notificações de eventos adversos e de queixas técnicas de medicamentos e produtos para a saúde recebidas no primeiro trimestre de implantação desse serviço. Os resultados contribuirão para o melhor conhecimento científico a respeito da farmacovigilância na atenção primária à saúde (APS) e para a promoção do uso racional e seguro de medicamentos.

METODOLOGIA

a) Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal e descritivo sobre o processo de implantação do serviço de farmacovigilância na Farmácia Escola da UFOP, em Ouro Preto/MG, no período de março de 2019 a janeiro de 2020. Este serviço é resultante do projeto de extensão denominado "Farmácia de Ouro - Informação sobre medicamentos e farmacovigilância na promoção da qualidade do uso de medicamentos em Ouro Preto, Minas Gerais", aprovado pela Pró-reitoria de Extensão (PROEX) da UFOP e que visa atender à região dos Inconfidentes, abrangendo inicialmente os municípios de Ouro Preto e Mariana.

b) Estratégias de implantação

O processo de implantação foi composto das seguintes etapas: constituição da equipe; revisão e discussões sobre a literatura científica; definição de local e infraestrutura necessária para o serviço; elaboração da logomarca e do instrumento de notificação; divulgação do serviço para estimular a notificação espontânea.

b.1) Equipe

A equipe de trabalho foi constituída por duas docentes da Escola de Farmácia, duas farmacêuticas da Farmácia Escola e discentes do curso de Farmácia da UFOP. Após a constituição da equipe, todos foram devidamente familiarizados com o tema, por meio de grupos de estudo e discussões sobre a literatura científica, em reuniões semanais.

b.2) Infraestrutura para o serviço

Para a execução do projeto foram utilizados os equipamentos e estrutura física da Farmácia Escola da UFOP e recebido apoio da PROEX, por meio de pagamento de bolsa de extensão e fornecimento de materiais de consumo. A impressão de materiais de divulgação foi realizada pela gráfica da UFOP.

b.3) Elaboração do formulário de notificação

Foram realizadas buscas na literatura, utilizando-se as palavras-chaves: farmacovigilância, formulário de notificação, evento adverso, queixa técnica, reação adversa a medicamento, centro de informação de medicamentos. Adicionalmente, foram avaliados os formulários já adotados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a fim de definir quais eram os itens recomendados pela literatura e os dados considerados obrigatórios para a elaboração de notificações de eventos adversos e queixas técnicas, de acordo com o sistema nacional de farmacovigilância.

Durante a construção do formulário, foi identificado que a Anvisa, atualmente, adota dois sistemas de



notificação: um para evento adverso (VigiMed) e outro para queixa técnica (Notivisa). Para facilitar a adesão e o registro dos notificadores, foi construído um único formulário para o Farmácia de Ouro, contendo estas duas opções de notificação (evento adverso e queixa técnica) e contemplando todos os dados exigidos pela Anvisa. Adicionalmente, foi elaborado um manual contendo o passo a passo para preencher o Formulário de Notificação, a fim de possibilitar o adequado entendimento dos termos técnicos e uniformizar as orientações.

Para verificar possíveis erros gramaticais, dúvidas de vocabulário e mensurar o tempo médio gasto para o preenchimento do formulário de notificação, realizou-se um teste piloto de preenchimento, que contou com a participação de pessoas externas convidadas, incluindo estudantes, profissionais de saúde e comunidade de Ouro Preto. A versão final do formulário foi aprovada pela equipe em outubro de 2019.

b.4) Divulgação do serviço

Para conferir identidade visual ao serviço, foi criada a logomarca do Farmácia de Ouro. Em decorrência da indisponibilidade de profissional especializado, a arte foi criada pelos próprios bolsistas do projeto, estudantes de Farmácia, por meio do programa Adobe Photoshop cc.

A divulgação do Farmácia de Ouro ocorreu por meio de reuniões com profissionais de saúde de Ouro Preto. Para estes encontros, foi elaborada uma apresentação em *power point* padronizada, contendo informações acerca do tema, como a história da farmacovigilância, a problemática dos eventos adversos nos cuidados em saúde e seu impacto para a saúde pública. Além disso, foram distribuídos folders cujo conteúdo foi elaborado pela equipe do projeto de extensão, com linguagem adaptada pela assessoria de comunicação da PROEX/UFOP.

Além destas estratégias, foi construída uma página *web*, no período de setembro a novembro de 2019.

O endereço da página foi definido pelo Núcleo de Tecnologia de Informação (NTI) da UFOP e o conteúdo foi elaborado pela equipe do Farmácia de Ouro, contemplando os seguintes tópicos: quem somos, links úteis, calendário de eventos, galeria de fotos, notícias, publicações e glossário. Também foi criada, pela equipe, uma conta no Instagram, para divulgar temas relevantes e atuais, possibilitando a interatividade entre comunidade e serviço de farmacovigilância.

c) Análise das notificações

Foram analisadas as notificações recebidas pelo Farmácia de Ouro, no período de 01 de novembro de 2019 a 31 de janeiro de 2020. Os formulários de notificações poderiam ser enviados por e-mail ou entregues como documento físico na Farmácia Escola.

O fluxo para coleta de dados foi construído de forma coletiva e modelou o processo de notificação de eventos adversos, sendo este dividido em quatro partes: Notificador, Farmácia de Ouro, Anvisa e OPAS, utilizando-se o programa Bizagi Modeler versão 3.6. A base de dados para registro das notificações foi construída em planilha no Microsoft Excel®.

A análise do perfil das notificações foi realizada por meio da descrição das variáveis: tipo de notificação (evento adverso ou queixa técnica), notificador (profissional de saúde ou usuário de medicamentos), dados do medicamento/produto para a saúde suspeito (nome, descrição, lote, validade), dados do usuário de medicamentos/produtos para a saúde (sexo, idade), descrição do evento adverso ou queixa técnica e informações adicionais. Os dados foram apresentados como frequências absolutas e relativas, utilizando-se o Microsoft Excel®.

d) Aspectos éticos de análise das notificações

Os procedimentos adotados neste trabalho estão de acordo com os princípios éticos em pesquisa.



A análise das notificações recebidas pela Farmácia Escola compõe o estudo “Perfil de utilização de medicamentos dos usuários da Farmácia Escola da Universidade Federal de Ouro Preto”, submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Ouro Preto (CEP-UFOP), sob CAAE 15097319.9.0000.5150, e aprovado pelo parecer nº 3.411.727.

RESULTADOS

O Processo de implantação do Farmácia de Ouro

A implantação do serviço de farmacovigilância, na Farmácia Escola da UFOP, iniciou-se por meio da formação da equipe de trabalho. Após definida sua constituição, a equipe realizou uma revisão de literatura acerca do histórico da farmacovigilância (Figura 1) no Brasil e no mundo, com foco principalmente em dados relacionados à legislação e implantação de ações e serviços. Em seguida, foi elaborado o planejamento das atividades (Figura 2), definidos a logomarca do Farmácia de Ouro, o fluxograma para coleta de dados (Figura 3) e o formulário de notificação. Paralelamente, foram elaborados os conteúdos para compor materiais de divulgação do serviço: informações para o site (<http://farmaciadeouro.ufop.br>), folder (Figura 4) e Instagram (@farmaciadeouro). Foi criado também um e-mail institucional, para recebimento de demandas da comunidade, de notificações em formato eletrônico e outras comunicações necessárias - farmaciadeouro.ef@ufop.edu.br.

No período de julho a novembro de 2019, foram realizadas as primeiras divulgações e capacitação sobre o Farmácia de Ouro (Tabela 1), destinadas a Técnicos de Enfermagem e Agentes Comunitários de Saúde (ACS) do município de Ouro Preto e aos profissionais de saúde do Centro de Saúde da UFOP, totalizando 4 (quatro) intervenções e 122 participantes. As datas foram definidas com as coordenações de cada serviço, ou seja, com a Coordenadora da Atenção Primária do município

de Ouro Preto-MG e com o Coordenador do Centro de Saúde da UFOP, conforme disponibilidade de agendas. Os encontros foram compostos por uma apresentação inicial, seguida de palestra utilizando apresentação *power point* padronizada, que continha informações acerca do tema. Adicionalmente, nos encontros com os ACS foram realizadas dinâmicas, gincanas e rodas de conversa. Ao final de cada encontro, foi fornecido material de apoio (Folder + Formulário de Notificação), para fixação do conteúdo e estímulo à notificação voluntária.

Tabela 1- Divulgações e capacitação sobre o Farmácia de Ouro, realizadas no período de julho a novembro de 2019, em Ouro Preto, Minas Gerais

Data/ Período	Público-alvo	Número de Pessoas
19/07/2019	Técnicos de Enfermagem do município de Ouro Preto	12
16/10/2019	Equipe de Enfermagem do Centro de Saúde – UFOP	13
22/10/2019	Médica endocrinologista do Centro de Saúde – UFOP e discentes de medicina – UFOP	8
04 a 08/11/2019	Agentes Comunitários de Saúde do município de Ouro Preto	89

Durante as capacitações, realizaram-se rodas de conversa com os participantes e, por meio dos relatos orais, foi perceptível um baixo conhecimento dos profissionais de saúde de Ouro Preto sobre o que é a farmacovigilância. Muitos relataram não ter ciência de que podem notificar problemas relacionados aos medicamentos e da relevância deste ato ou de como proceder às notificações no caso do surgimento de eventos adversos ou queixas técnicas.

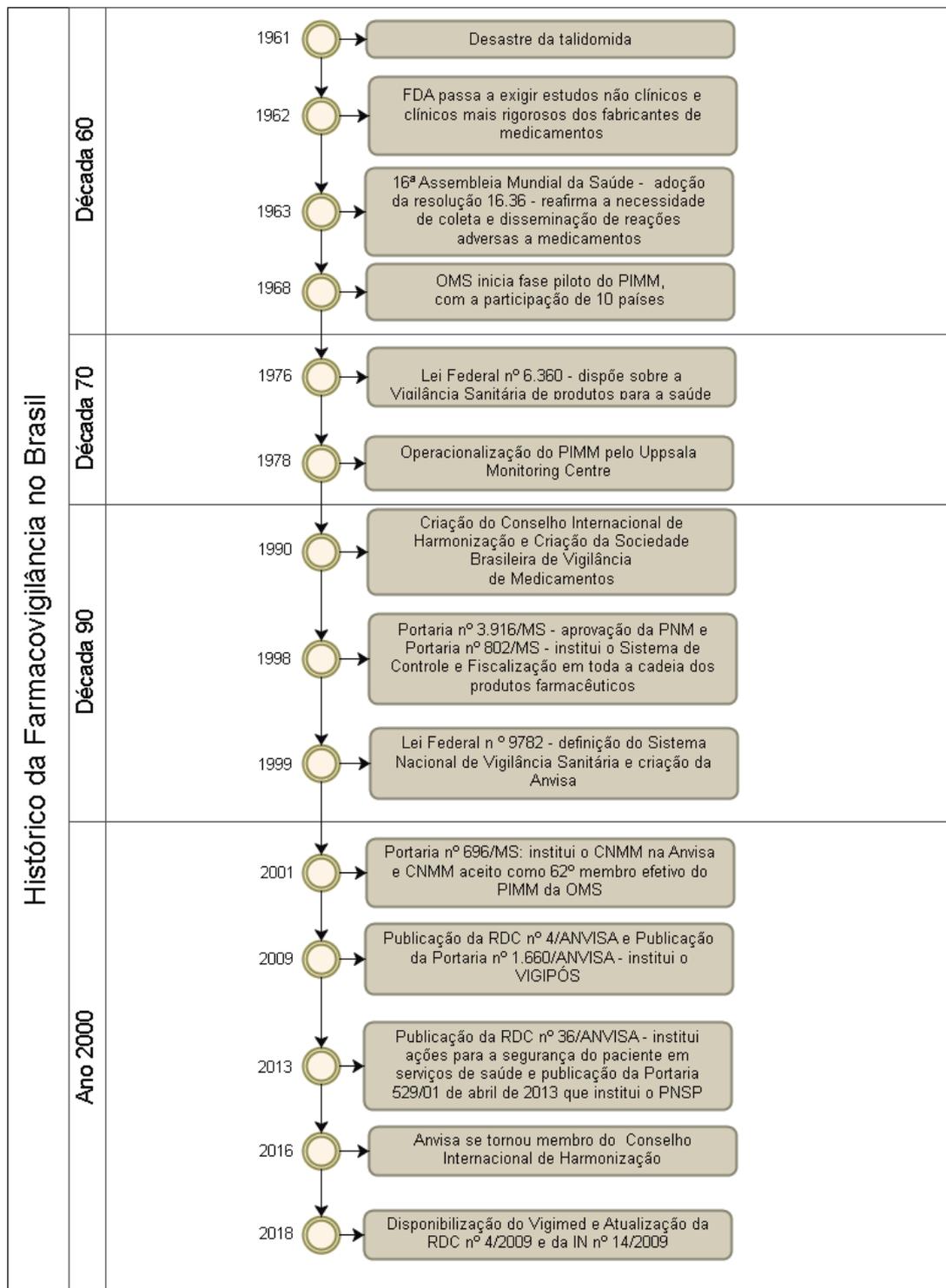


Figura 1- Linha do tempo contendo eventos internacionais e nacionais relacionados à implantação da Farmacovigilância no Brasil.

***ANVISA**: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **CNMM**: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos; **MS**: Ministério da Saúde; **OMS**: Organização Mundial da Saúde; **PIMM**: Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos; **PNM**: Política Nacional de Medicamentos; **PNSP**: Programa Nacional de Segurança do Paciente.

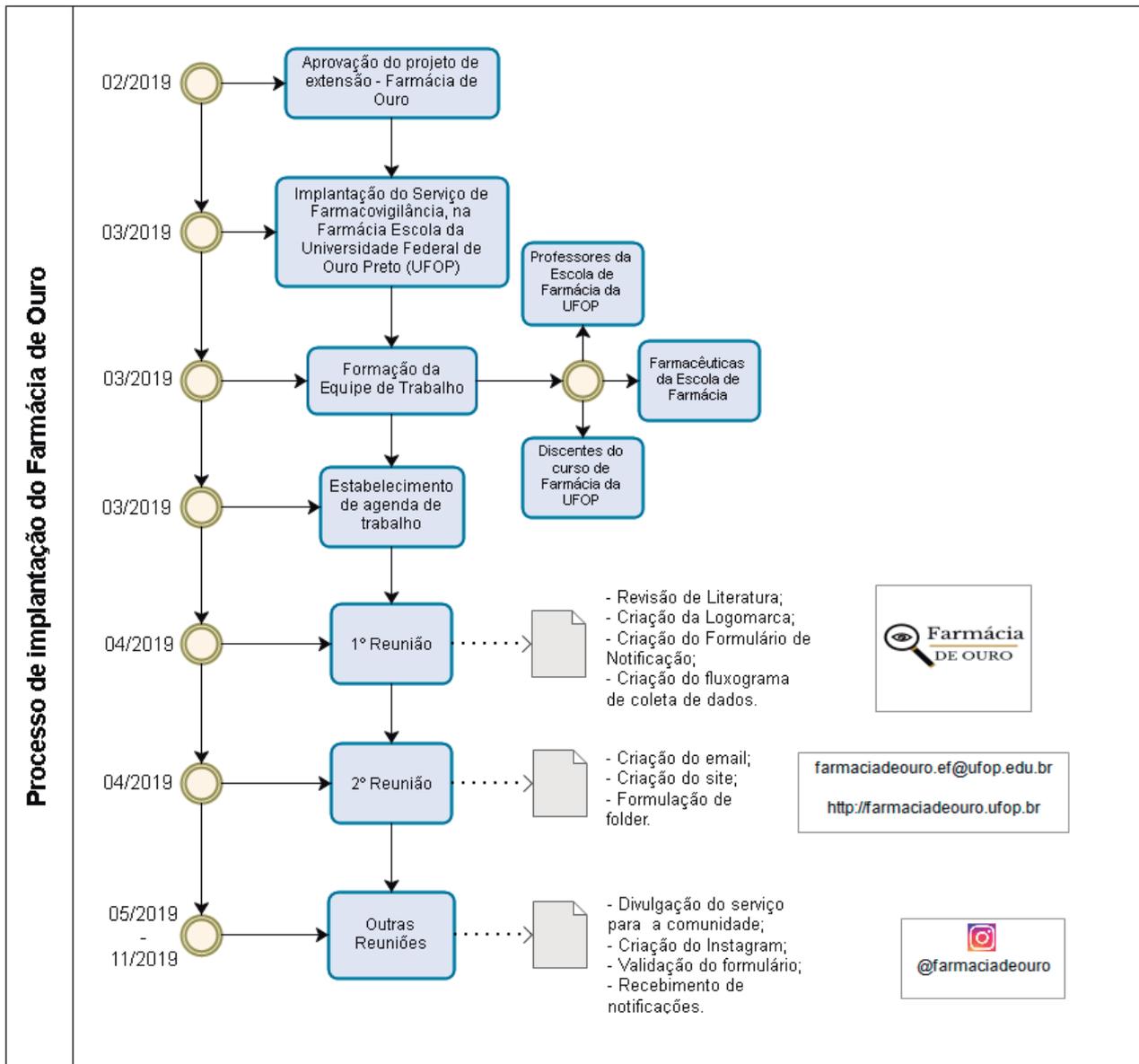


Figura 2- Fluxograma do processo de implantação do Farmácia de Ouro, Ouro Preto-MG, 2020

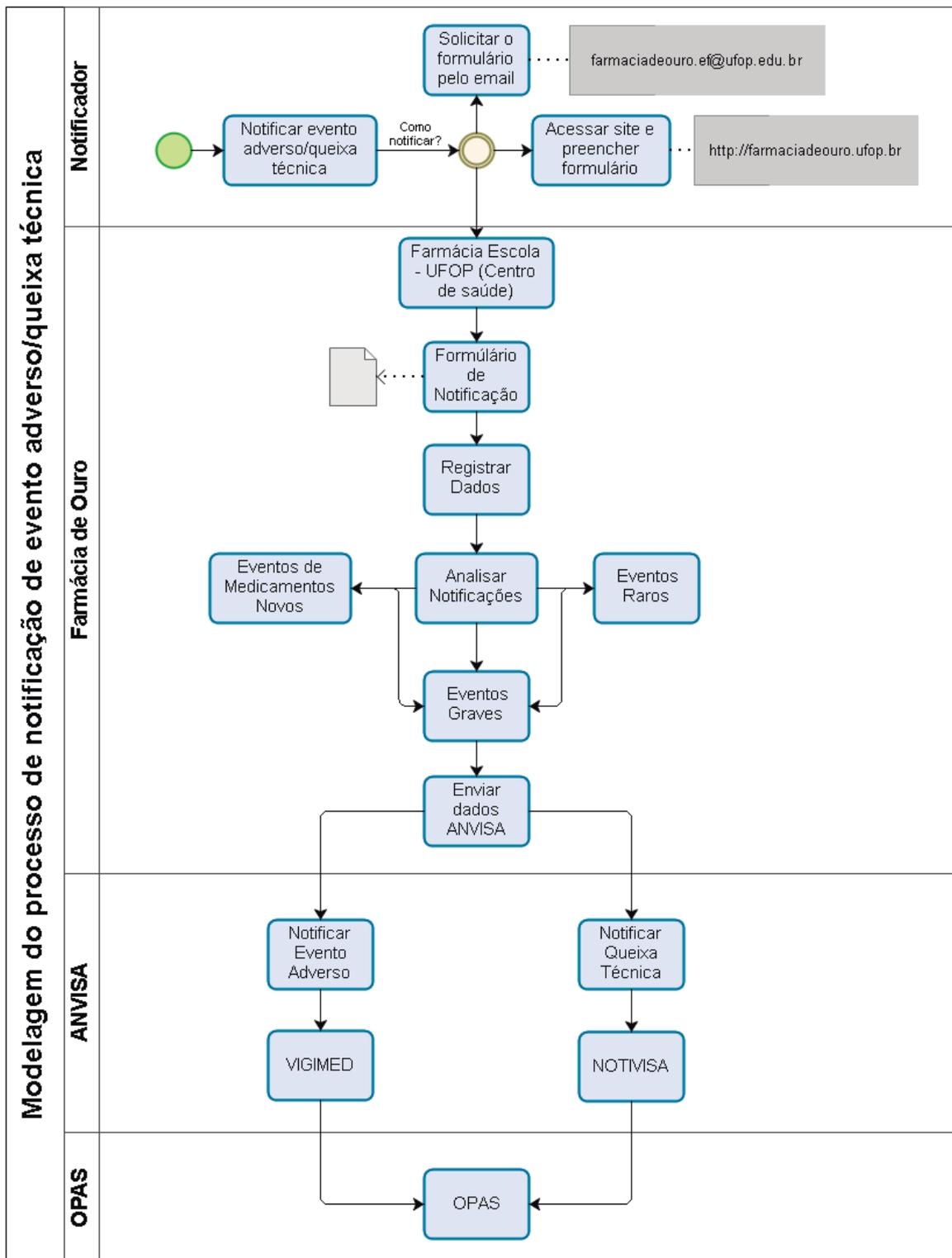


Figura 3- Fluxograma do processo de notificação de evento adverso/queixa técnica a medicamentos e produtos de saúde pelo Farmácia de Ouro, Ouro Preto-MG, 2020.

***ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária; **OPAS:** Organização Panamericana da Saúde.

QUAIS PROBLEMAS UM MEDICAMENTO PODE CAUSAR?	O QUE É A FARMÁCIA DE OURO?	COMO NOTIFICAR?
<p>Apesar de serem testados e aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Governo Federal), alguns medicamentos podem causar reações adversas tais como:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alergias na pele• Dificuldade para respirar• Diarréia• Dor de cabeça• Queda de pressão• Tontura• Náusea• Retenção de líquido. 	<p>A Farmácia de Ouro é um centro de farmacovigilância, ou seja, um serviço que recebe queixas relacionadas aos medicamentos e relatos de possíveis reações adversas decorrentes do seu uso.</p> <p>O trabalho é feito na Farmácia Escola da UFOP, junto ao Centro de Saúde, e é coordenado por professores da Escola de Farmácia, com a participação de farmacêuticos e graduandos de Farmácia.</p> <p>O objetivo da Farmácia de Ouro é receber e analisar notificações de eventuais problemas causados por medicamentos em pessoas da comunidade.</p> <p>Se você ou alguém que você conhece tem tido problemas com medicamentos, podemos ajudá-lo. É só informar a Farmácia de Ouro por meio de uma notificação.</p>	<p>Você deve preencher um formulário com algumas informações importantes.</p> <p>Esse formulário pode ser encontrado na Farmácia Escola, no site do projeto ou solicitado pelo email: farmaciadeouro.ef@ufop.edu.br</p> <p>Ele pode ser preenchido por um profissional de saúde ou pelo próprio paciente.</p> 

Figura 4 - Folder do projeto Farmácia de Ouro, em formato aberto, Ouro Preto-MG, 2020.

***Observação:** O folder foi impresso em papel A4, frente e verso, contendo 3 dobraduras.

Perfil das notificações recebidas durante os primeiros 90 dias de implantação do serviço

Durante o período de novembro/2019 a janeiro/2020, o Farmácia de Ouro recebeu 3 (três) notificações, sendo duas (66, 7%) queixas técnicas e um (33, 3%) evento adverso a medicamento. Duas notificações foram preenchidas manualmente, utilizando a forma impressa do formulário, uma por enfermeira do Centro de Saúde da UFOP e uma por uma professora da UFOP; ambas participaram das ações de divulgação do projeto. A terceira notificação foi realizada por meio eletrônico, pela página *web* do serviço, sendo preenchida por um paciente (Tabela 2).



Tabela 2- Descrição das notificações recebidas pelo Farmácia de Ouro durante o período de novembro/2019 a janeiro/2020

Tipo de notificação	Notificador	Data	Produto	Motivo da notificação
Queixa Técnica	Enfermeira do Centro de Saúde da UFOP	07/11/2019	Material médico-hospitalar – Luva cirúrgica estéril	Presença de corpo estranho em luva estéril, sendo que o produto encontrava-se dentro do prazo de validade.
Queixa Técnica	Professora da UFOP	21/11/2019	Medicamento –Oxalato de Escitalopram	Ao abrir a embalagem lacrada do medicamento, não havia blister e bula em seu interior.
Evento Adverso a Medicamento	Paciente	21/01/2020	Medicamento –Oxalato de Escitalopram	Eventos descritos: retardo ejaculatório, sonhos adversos, ilusões e sonolência diurna.

Com relação ao evento adverso notificado, é importante destacar que um dos sintomas relatados (ilusões) não se encontra descrito na bula do fabricante para o medicamento alvo da notificação. Este é um dos critérios priorizados pela Anvisa para a notificação ao sistema nacional de farmacovigilância.

Ao receber cada uma das notificações, a equipe preencheu o protocolo de recebimento da notificação e o entregou ao notificador, na forma impressa ou eletrônica. Utilizou-se o fluxograma do processo de notificação de evento adverso/queixa técnica a medicamentos e produtos de saúde (Figura 3) para registro no banco de dados, análise e envio ao órgão regulador.

DISCUSSÃO

O Farmácia de Ouro é o primeiro Centro de Informação de Medicamentos (CIM), com foco em farmacovigilância, implantado na região dos Inconfidentes, em Minas Gerais. Isso aponta para a ausência de uma cultura de segurança do paciente nesta região. Coêlho (1998) descreve que a Farmacovigilância pode ser um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que fomente uma percepção mais cuidadosa

dos profissionais de saúde e da população em geral, em relação ao uso de medicamentos. Consoante a esse fato, o Farmácia de Ouro possui como uma de suas finalidades a promoção do conhecimento e mudanças das atitudes dos profissionais de saúde e da população, por meio de ações que estimulem a notificação espontânea e contornem a subnotificação.

A notificação espontânea é o método mais utilizado pela farmacovigilância, sendo simples, eficaz e de baixo custo. Porém, a subnotificação é uma realidade nacional que limita e pode retardar a tomada de decisões dos serviços de farmacovigilância (ALVES *et al.* 2019; ANVISA, 2019b). Tandon *et al.* (2015) descreveram algumas atitudes comuns que podem justificar a subnotificação, como: medo de processo litigioso, indiferença, insegurança, excesso de trabalho e complacência. Mascarenhas *et al.* (2019) pontuaram que a falta de conhecimento e de informação sobre o processo de notificação e de quais EAMs são notificáveis podem resultar em subnotificação. Assim, as principais causas da subnotificação estão correlacionadas a fatores que podem ser contornados, como a falta de conhecimento e as atitudes dos profissionais de saúde (VARALLO *et al.* 2014; ANVISA, 2019b).



O baixo conhecimento dos profissionais de saúde sobre farmacovigilância, observado durante as reuniões de equipe, corrobora os achados de Abjaude *et al.* (2013), que evidenciaram desconhecimento do tema pela maioria dos profissionais de saúde de Alfenas – MG. Importante destacar que durante a divulgação do Farmácia de Ouro, os profissionais de saúde demonstraram interesse em aprender ou aprimorar os seus conhecimentos sobre farmacovigilância e a importância do seu papel para a segurança do paciente.

Pezato e Cesaretti (2015) constataram um aumento expressivo de notificações (+387, 5%) após o treinamento de profissionais de saúde sobre farmacovigilância, em um hospital privado. As intervenções educativas podem aumentar o número e a relevância das notificações espontâneas, assim como a qualidade destas, também na atenção ambulatorial, sendo necessário o estabelecimento de uma periodicidade de sensibilização (RIBEIRO-VAZ *et al.*, 2010; AVONG *et al.*, 2018). Salienta-se a importância de um processo de educação permanente e regular para os profissionais de saúde, com foco no estímulo à notificação, além de atividades destinadas à população, a fim de melhorar o conhecimento sobre o tema e fomentar a notificação espontânea.

No Brasil, a maior parte dos serviços de farmacovigilância encontra-se nos hospitais sentinelas ou em hospitais que pertencem a programas de certificação de qualidade (CAPUCHO, 2008). Na atenção primária à saúde, existem poucas pesquisas em relação à segurança do paciente, logo, poucos são os dados (ROSA *et al.*, 2018). Neste sentido, a implantação do Farmácia de Ouro é uma estratégia para gerar dados de incidentes que ocorrem neste nível de atenção e tem potencial para contribuir com a melhoria da segurança do paciente e da qualidade do cuidado no âmbito da APS. Diferentes estratégias estão sendo utilizadas

para aumentar o índice de notificações e fortalecer este serviço, como: criação de e-mail, site e conta no Instagram, próprios do serviço, para disseminação de informações sobre medicamentos; comunicação do recebimento da notificação; e realização de um *feedback* aos notificadores.

As primeiras notificações recebidas pelo Farmácia de Ouro evidenciaram que os profissionais de saúde e a população estão em constante contato com produtos que podem trazer riscos à saúde ou apresentar qualidade insatisfatória, reforçando a importância de se realizar o acompanhamento dos produtos no mercado. Em 2017, a OMS lançou o terceiro Desafio Global com o tema “Uso Seguro de Medicamentos” (em inglês, “*Medication without harm*”). A meta é reduzir em 50% os danos graves associados ao uso de medicamentos, no prazo de cinco anos, desenvolvendo sistemas de saúde mais seguros e eficientes em cada etapa do processo: prescrição, distribuição, administração, monitoramento e uso dos medicamentos. Para alcançar essa meta, um dos objetivos específicos definidos pela OMS é a avaliação dos danos evitáveis e fortalecimento dos sistemas de monitoramento. O rastreamento e a detecção de problemas relacionados aos medicamentos são fundamentais para subsidiar a elaboração de um plano de ação para tornar os cuidados em saúde mais seguros, considerando a realidade local (WHO, 2017).

A divulgação do Farmácia de Ouro teve como público-alvo inicial os profissionais de saúde. Pretende-se expandir as informações e a relevância acerca da farmacovigilância para toda a comunidade de Ouro Preto e região dos Inconfidentes, a fim de fortalecer o serviço e elevar o número de notificações. O contínuo incentivo às notificações pode alterar a cultura de segurança dos profissionais de saúde e da população, além de possibilitar a construção de uma base de dados robusta e a geração de informações para aperfeiçoar os cuidados em saúde.



A baixa incidência de notificações nos primeiros meses de implantação do serviço de farmacovigilância limitou a adequada análise do perfil das notificações. Adicionalmente, por se tratar de um estudo transversal, não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre as notificações e os desfechos em saúde. Apesar das limitações, trata-se da implantação do primeiro centro de farmacovigilância da região dos Inconfidentes, com grande potencial para impactar na qualidade do uso de medicamentos. A partir dos dados avaliados pelo serviço, será possível fornecer subsídios para melhorar a qualidade dos produtos de saúde disponíveis no mercado e contribuir para o uso racional e seguro de medicamentos pela população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de implementação do Farmácia de Ouro possibilitou a percepção de um baixo conhecimento dos profissionais de saúde de Ouro Preto– MG sobre a farmacovigilância. Assim, atividades de educação continuada, juntamente com outras estratégias de estímulo, tais como produção e divulgação de material educativo, *website* e *feedback* individual, que foram construídas pelo serviço, devem ser oferecidas, regularmente, para garantir um melhor conhecimento destes profissionais acerca do tema e da sua importância. Estas ações podem tornar os profissionais de saúde e a população mais motivados, seguros e capazes de notificar, com consequente fortalecimento do Farmácia de Ouro e aumento da taxa de notificação espontânea de queixas técnicas e eventos adversos, contornando a subnotificação.

Os dados gerados pelo serviço poderão ser objeto de estudos para avaliar o perfil de eventos adversos que acontecem na APS da região de Ouro Preto, uma vez que existem poucas pesquisas sobre a segurança do paciente neste nível de atenção. Destaca-se que as notificações constituem uma

das principais estratégias para amenizar falhas que ocorrem na prática assistencial, sendo um importante instrumento para monitorar a qualidade dos produtos comercializados no país.

Por meio da produção e disseminação de informações, o Farmácia de Ouro irá colaborar com o fortalecimento do banco de dados nacional em farmacovigilância e com a melhoria da qualidade dos medicamentos e produtos em saúde comercializados no país. Consequentemente, contribuirá para a efetividade de políticas públicas que objetivam a promoção do uso racional de medicamentos e da segurança do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABJAUDE, S.A.R.; ZANETTI, A.C.B.; MARQUES, L.A.M.; RASCADO, R.R. Omission in reporting: result of ignorance in pharmacovigilance. **Rev. Univ. Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 267-276, 2013.
- ALVES, M.F.T; CARVALHO, D.S.; ALBUQUERQUE, G.S.C. Barriers to patient safety incident reporting by Brazilian health professionals: an integrative review. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 8, p. 2895-2908, ago. 2019. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232019000802895&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 30 ago. 2020.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2019a. Reações adversas a medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894427/Rea%C3%A7%C3%B5es+Adversas+a+Medicamentos/1041b8af-9cde-4e94-8f5c-9a5fe95f804d>>. Acesso em: 16 de outubro de 2019.
- ANVISA, 2019b. Boletim de Farmacovigilância – Subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+07/c179fb08-f29a-41ee-889d-f53dcd0f58de>>. Acesso em: 01 de novembro de 2019.
- AVONG, Y.K.; JATAU, B.; GURUMNAAN, R.; DANAT, N.; OKUMA, J. et al. Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria: A prospective cohort study. **PLOS ONE** 13 (8): e0200810, 2018.



- CAPUCHO, H.C. Farmacovigilância Hospitalar. Processos Investigativos em Farmacovigilância. **Pharmacia Brasileira**, Brasília, v. 67, p. 1-12, 2008.
- COÊLHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública**, 14 (4): 871-875, out-dez, 1998.
- DE MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S.A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 475-485, 2006.
- DRESCH, C.A. Farmacovigilância e a atenção primária à saúde: diálogo possível e necessário. **Rev APS**, v. 9, n. 1, p. 73-82, 2006.
- FARIA, J.M.G. Evolução da notificação espontânea pelos farmacêuticos ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, 2017. Tese de Doutorado. Disponível em: < <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/6105>>. Acesso em: 15 de maio de 2019.
- HAZELL, L., SHAKIR, S.A. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. **Drug-Safety** 29, 385–396 (2006). <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
- KAWANO, D.F.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; DE FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?. **Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 487-495, 2006.
- MARCHON, S.G.; MENDES JUNIOR, W.V.; PAVÃO, A.L.B. Characteristics of adverse events in primary health care in Brazil. **Cad. Saude Publica**. 2015;31: 2313-30.
- MASCARENHAS, F.A.D.S.; ANDERS, J.C.; GELBCKE, F.L.; LANZONI, G.M.D.M.; ILHA, P. Facilidades e dificuldades dos profissionais de saúde frente ao processo de notificação de eventos adversos. **Texto e contexto-Enfermagem**, v.28, 2019.
- MENDES, M.C.P; PINHEIRO, R. O.; AVELAR, K. E. S.; TEIXEIRA, J. L.; SILVA, G. D. História da farmacovigilância no Brasil. **Rev Bras Farm**, v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Talidomida – Orientação para o uso controlado, 2014. Disponível em: <http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/talidomida_orientacao_para_uso_controlado.pdf>. Acesso em: 02 de agosto de 2019.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, 2011. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Disponível em: < <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>>. Acesso em: 15 de maio de 2019.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde, 2010. A importância da Farmacovigilância. Disponível em: < https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&category_slug=medicamentos-tecnologia-e-pesquisa-075&alias=745-a-importancia-dafarmacovigilancia-5&Itemid=965>. Acesso em: 15 de novembro de 2019.
- OPAS, 2005. Segurança dos Medicamentos. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&category_slug=vigilancia-sanitaria-959&alias=787-seguranca-dos-medicamentos-um-guia-para-detectar-e-notificar-reacoes-adversas-a-medicamentos-7&Itemid=965>. Acesso em: 24 de janeiro de 2020.
- PEREIRA, J.G. Reações adversas a medicamentos. **Fármaco**, v. 2, n. 4, p. 6-7, 2002.
- PEZATO, T.P.J.; CESARETTI, M.L.R. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações. **Rev. Fac. Ciênc. Méd.**, v. 17, n. 3, p. 135 - 139, 2015.
- ROQUE, K.E.; MELO, E.C.P. Avaliação dos eventos adversos a medicamentos no contexto hospitalar. **Esc. Anna Nery**, v. 16, n. 1, p. 121-127, 2012.
- ROSA, M.B.; CANDIDO, R.C.F.; NASCIMENTO, R.C.R.M. O uso seguro de medicamentos no Brasil. **Revista Consensus**. Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (CONASS): Brasília, Ano VIII | Número 26 | Janeiro, Fevereiro e Março de 2018. 36-45p. Disponível em: <http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/revistaconsensus_26.pdf>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.
- RIBEIRO-VAZ, I.; HERDEIRO, M. T.; POLÓNIA, J.; FIGUEIRAS, A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. **Rev. Saúde Pública**, v. 45, p. 129-135, 2010.
- TANDON, V. R.; MAHAJAN, V.; KHAJURIA, V.; GILLANI, Z. Under-reporting of adverse drug reactions: A challenge for pharmacovigilance in India. **Indian J. Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 65, 2015.
- VARALLO, F.R.; GUIMARAES, S.O.P.; ABJAUDE, S.A.R.; MASTROIANNI, P.C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 48, n. 4, p. 739-747, Aug. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000400739&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2020.
- WHO. World Health Organization. 2008. World Alliance for Patient Safety, The Research Priority Setting Working Group.



Summary of The Evidence on Patient Safety: implications for research. Disponível em: < https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43874/9789241596541_eng.pdf;jsessionid=DCB8B0D02AD9B4363C0C098287C88F80?sequence=1 >. Acesso em: 16 de maio de 2019.

WHO. 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: 20 de maio de 2019.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

À Pro-Reitoria de Extensão (PROEX) e à Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), pelo apoio institucional e financeiro para implantação do Farmácia de Ouro.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.



Avaliação do nível de conhecimento de graduandos de farmácia e odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora acerca dos riscos ocupacionais

Evaluation about the knowledge level of College students from pharmacy and dentist school in Universidade Federal de Juiz de Fora, about occupational risks.

FERREIRA, R.P.^{1*}; MANFRINI, R.M.¹; PEREIRA, R.M.C.²

¹Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Juiz de Fora/ MG, Brasil

²Hospital Universitário - HUUJF, Juiz de Fora/ MG, Brasil

Autor correspondente: Rafaela de Paula Ferreira

Rua José Lourenço Kelmer, S/N, Bairro São Pedro, Juiz de Fora/MG - CEP: 36036-900

E-mail: rafaferreira_87@yahoo.com.br | Telefone: (32) 99119 – 6283

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-2>

Recebido em 10/10/2019; Aceito em 19/06/2020

RESUMO

Buscando investigar o nível de conhecimento sobre os riscos ocupacionais aos quais os estagiários de saúde estão expostos relacionados ao contato com material biológico, além das estratégias de prevenção, foi aplicado um questionário semiestruturado. Num total de 89 estagiários dos cursos de farmácia e odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, a maioria alegou existir EPI's adequados e suficientes, informando ter recebido treinamento e orientação quanto ao uso, principalmente em disciplina da graduação. Grande parte alegou ter conhecimento de quais doenças estão expostos, sendo as hepatites e o HIV as mais citadas, entretanto houve respostas que indicaram desconhecimento sobre o assunto. Em contrapartida, quase a totalidade disse estar vacinada contra Hepatite B. Sobre a existência de um protocolo de notificação, mais de 50% informou conhecer sua existência, bem como saber utilizá-lo, mas 21% (odontologia) e 56% (farmácia) disseram que o protocolo de notificação não está acessível. Se já haviam sofrido algum tipo de acidente, 30% (odontologia) e 6% (farmácia) responderam que sim, mas nem todas as exposições foram notificadas, apesar da maioria ter recebido atendimento. O estudo destaca que os entrevistados possuem conhecimentos prévio sobre os riscos de contaminação, das principais doenças acometidas, da importância da notificação e da presença do preceptor no cenário de prática, mas revela que alguns não sabem onde se encontra o protocolo de notificação e não ficaram satisfeitos quanto as informações obtidas pós exposição.

Palavras-chave: Biossegurança; Riscos ocupacionais; Prevenção.

ABSTRACT

A semi-structured questionnaire was taken to investigate the knowledge level of interns about exposure in occupational risks with biological material and the prevention strategies. The 89 interns of Pharmacy and Dental School of Universidade Federal de Juiz de Fora were interviewed, and most of students reported to have the appropriate IPE and were also oriented in classes about the use of such equipment. The majority claimed to be aware of which diseases they were exposed, and Hepatitis and HIV were the most mentioned. However, there were some answers indicating unfamiliarity about the subject. In contrast, almost the totality of students reported vaccination against Hepatitis B. More than 50 % reported to know about the existence of a notification protocol at the institution, and also they knew how to notify, but 21 % (dentistry) 56% (pharmacy) denied the accessibility of the notification protocol, and in case of contamination. About if they have ever had an accident, 30% (dentistry) and 6% (pharmacy) answered "yes", but not all exposures were reported. The study highlights that respondents showed previous knowledge about the contamination risks of the main



affected diseases, notification importance and the preceptor in the practice setting, but also reveals that some of them do not know where the notification protocol is located and they were not satisfied with the obtained information after exposure.

Keywords: Biosafety, Occupational Risks, Prevention.

INTRODUÇÃO

Os acidentes ocupacionais que envolvem materiais biológicos são frequentes, porém, são escassas as publicações nacionais que citam estagiários ainda em período de graduação (GIR et al., 2008; JULIO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2011). Embora estes ainda não sejam considerados profissionais, mesmo assim estão constantemente expostos aos riscos ocupacionais. Grande parte das vezes por conta de sua inexperiência e falta de conhecimento em relação a prevenção (CANALLI et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2011; REZENDE et al., 2011).

A grande vulnerabilidade do profissional exposto aos fluidos contaminados gera uma maior probabilidade da aquisição de doenças infectocontagiosas como a citomegalovirose, tuberculose pulmonar, hepatites virais, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), rubéola, meningite, difteria, herpes simples, varicela, herpes-zoster, febre tifoide, parotidite, queratoconjuntivite epidêmica e doenças respiratórias virais (CARDOSO et al., 2009; JUNIOR et al., 2015; MENDONÇA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2011; REIS et al., 2013). No entanto, os agentes infecciosos mais citados em estudos, devido à gravidade das doenças correspondentes, e que envolvem acidentes com material biológico potencialmente contaminados são aquelas ocasionadas por patógenos veiculados pelo sangue, como o vírus das hepatites B, o vírus da hepatite C (HBV e HCV) e o HIV, responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (CANALLI, 2012; JUNIOR et al., 2015; MENDONÇA et al., 2015).

A contaminação ocorre principalmente através de acidentes de trabalho com materiais perfurocortantes contaminados, e dentre os profissionais sujeitos ao risco os da área de saúde apresentam alto grau de exposição (REIS et al., 2013; SOARES et al., 2013; SOUZA et al., 2016). Além do comprometimento físico, existem outras consequências da exposição ocupacional que podem ter efeito direto no controle emocional, social e até financeiro, chegando a interferir nas relações sócio familiares e também de trabalho, por exemplo (DAMASCENO, 2006).

As ações preventivas são uma busca constante, e seu foco principal é proporcionar um ambiente saudável, além de ampliar o conhecimento dos estagiários sobre os riscos que estão submetidos, e assim reduzir o índice acidentes e, conseqüentemente de doenças com estes futuros profissionais (CANALLI et al., 2012; GIR et al., 2008; JUNIOR et al., 2015; REZENDE et al., 2011).

Diante de tais fatos, o trabalho teve como objetivo avaliar o nível de conhecimento dos estudantes de farmácia e odontologia, regularmente expostos à materiais biológicos, sobre os riscos que estão submetidos no cotidiano bem como o entendimento em relação às medidas de prevenção e ações necessárias diante da exposição à fluidos corporais.

METODOLOGIA

O presente estudo apresentou um caráter transversal do tipo descritivo, e para seu desenvolvimento foi realizado uma revisão bibliográfica, visando a atualização do conteúdo proposto, além da aprovação

do mesmo pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HU – UFJF, pelo número de parecer 3.142.003 (CAAE: 99903318.0.0000.5133).

Juntamente com a pesquisa e seleção bibliográfica foram entrevistados um total de 89 estudantes, entre 21 e 32 anos, do curso de Farmácia, estagiários em análises clínicas, e do curso de Odontologia. Todos os estudantes estavam entre o nono e décimo períodos do curso.

Para a coleta de dados foi utilizado um questionário semiestruturado com 15 questões objetivas, com base no manual elaborado pela Fundação Jorge Duprat Figueiredo, de Segurança e Medicina do Trabalho – FUNDACENTRO que aborda o programa de prevenção de acidentes com materiais perfurocortantes em serviços de saúde (RAPPARINI e REINHARDT, 2012).

Cada participante da pesquisa recebeu, além do questionário, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que define sobre a ética na pesquisa envolvendo seres humanos, garantindo a confidencialidade das informações por fornecidas. Apenas os questionários cujo termo foi assinado entraram na análise de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As respostas dos questionários aplicados aos estagiários, mostraram que sobre a questão da existência de EPI's em quantidades suficientes (Tabela 1), o grande número de respostas negativas dos estudantes de farmácia, 31%, demonstra a falta de conhecimento em relação a disponibilidade de EPIs pela instituição. Este fato pode acarretar a baixa adesão às medidas de proteção, e segundo Cardoso et al (2019) irá influenciar na frequência e gravidade dos acidentes com materiais biológicos.

Tabela 1 - Respostas ao questionário em relação a disponibilidade de EPI's dos estudantes dos cursos de farmácia e odontologia da UFJF.

Curso	Disponível	Não disponível	Não sabe
Farmácia	69%	27%	4%
Odontologia	95%	5%	0%

Quando questionados a respeito da existência de treinamento e orientações quanto a utilização correta dos EPI's, 24% dos estudantes de farmácia garantiram não ter recebido. A afirmação da inexistência de treinamento e orientação pode ser justificada por não terem considerado as informações sobre o assunto disponibilizadas por disciplinas ao longo do curso. Um fato que confirma essa justificativa foi a afirmação de 54% dos estudantes de farmácia de ter recebido treinamento através de alguma disciplina da faculdade e 46% no momento em que iniciaram a prática. Algo bem diferente foi observado a respeito dos estudantes de odontologia, em que todos responderam ter recebido treinamento para o uso correto dos EPI's, e destes, 85% afirmaram ser através de uma disciplina na faculdade. Esse fato é de extrema relevância diante da constante exposição a que estão submetidos. (CUNHA, 2017; CARDOSO et al., 2019; REZENDE et al., 2011).

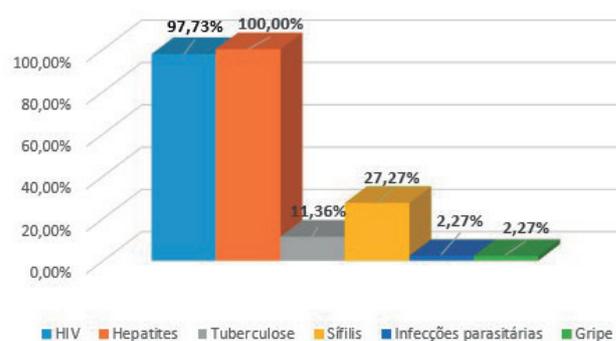


Figura 1 - Respostas dos estudantes de Farmácia em relação as doenças que poderiam estar expostos.



Tabela 2 - Respostas ao questionário sobre as doenças em que os estudantes de odontologia poderiam estar expostos.

Doença	HIV	Hepatite	Sífilis	Tuberculose	Gripe	Herpes	Tétano	Lúpus
%	92,5	97,5	10	15	7,5	17,5	2,5	2,5

As respostas obtidas quando indagados sobre quais doenças acreditavam estar expostos são apresentadas na figura 1 e tabela 2 correspondendo respectivamente aos estudantes de farmácia e odontologia.

Das doenças citadas pelos entrevistados, algumas apresentam transmissão por meio distinto aos acidentes com perfurocortantes, sendo o caso, por exemplo, da tuberculose e a gripe mencionados na pesquisa. Outras doenças como o lúpus, candidíase, herpes e tétano, também foram descritas, revelando um assustador desconhecimento de alguns estudantes, já prestes concluir a graduação, em relação a essas enfermidades e seus meios de transmissão (PIO, 2012; AVELLEIRA et al., 2006)

De qualquer forma, dentre as doenças mais citadas, envolvidas com materiais biológicos contaminados, estão aquelas veiculadas pelo sangue, onde destacam-se HBV, o HCV e o HIV responsável pela Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (MENDONÇA et al., 2015; CANALLI, 2012).

Estes dados revelam o despreparo quanto ao risco iminente de contaminação, ou a falta de atenção quanto às informações que possam ter sido passadas dentro do local de estágio, o que aponta a necessidade de um olhar mais crítico dos profissionais envolvidos durante o treinamento ou reunião de estágio. De acordo com Borges (2013) tal despreparo pode ser responsável por mais de 50% dos acidentes com materiais biológicos.

O número de casos confirmados de hepatite B vem aumentando, pode-se observar que de 1992 a 2017 foram confirmados 587.821 casos de hepatite viral no Brasil, sendo 218.257 (37, 1%) de hepatite

B (BRASIL, 2018). Diante deste fato, os estagiários também foram questionados quanto a existência da vacina para Hepatite B em seu cartão vacinal. O percentual relativo aos estagiários da farmácia (96%) e odontologia (95%) imunizados para a Hepatite B são maiores se comparados aos resultados obtidos por Cardoso (2019) em seu estudo em que se obteve um índice de 87, 3% de imunização entre estudantes da área de saúde. Apesar da imunização dos estudantes de farmácia e odontologia serem bem significativos, uma imunização inferior a 100% ainda sim é muito preocupante, uma vez que os mesmos possuem maior risco de exposição à materiais biológicos contaminados, podendo contribuir ainda mais para o aumento de casos nos próximos anos. A eficácia da vacina está em torno de 90 a 95%, portanto, é considerada eficaz e também segura (DAMASCENO, 2006). A contaminação por exposição percutânea nem sempre é necessária, já que diversos profissionais infectados relatam apenas o contato com o paciente HBsAg positivos (BRASIL, 2010),

Quanto à existência de um protocolo de notificação, a maioria dos estudantes da farmácia (67%) e odontologia (85%) afirmaram ter conhecimento sobre o mesmo, revelando que a informação provavelmente foi repassada em um treinamento ou uma reunião inicial. Apesar disso, houve um número significativo de afirmações alegando desconhecer sua existência, fato grave diante da importância deste protocolo.

Quanto a quem seria contatado primeiramente diante da exposição ao sangue ou outros materiais biológicos (tabela 3) a maioria se dirigiria ao professor,



demonstrando a grande importância de sua presença nos locais de estágio. Caso semelhante ocorreu no estudo de Cardoso (2019), uma vez que a comunicação ao professor também foi a mais citada dentre as respostas, o que reafirma a responsabilidade dos mesmos pela adoção de medidas pós exposição.

Tabela 3 - Primeiro contato que seria realizado pelos estudantes de farmácia e odontologia devido a uma exposição ocupacional.

	Professor	Controle de infecção	Não Sabe	Pronto socorro	UBS/UPA
Farmácia	94%	4%	2%	0%	0%
Odontologia	82%	10%	0%	5%	3%

Por fim, os estagiários foram abordados sobre a ocorrência de algum tipo de acidente com material perfurocortante, que tenha sido previamente utilizado em algum paciente, e 6% dos estagiários de farmácia responderam que já sofreram algum tipo de acidente, e destes apenas um afirmou não ter preenchido a notificação para exposição a sangue ou outro material biológico, justificando não conhecer o procedimento.

Em relação aos estagiários de odontologia os dados foram mais alarmantes, uma vez que 30% dos estagiários já sofreram algum tipo de acidente com perfurocortante, sendo que três deles se acidentaram duas vezes. Desses três estagiários que se acidentaram duas vezes, dois afirmaram não ter preenchido a notificação por não conhecer o procedimento, um deles preencheu apenas para uma das exposições, por dizer que não teve tempo no segundo acidente. Dos demais estudantes de odontologia que sofreram um acidente com perfurocortante, cinco notificaram, sendo que três alegaram que a notificação foi feita pelo professor. É fato que o desconhecimento em relação ao dever de comunicar o acidente leva ao aumento das subnotificações, e com isso, o controle dos riscos no momento da exposição não é tão efetivo. Vários estudos relacionados ao tema também apontam o desconhecimento da necessidade da notificação pós acidente como causa para as subnotificações. A identificação correta da

frequência desses acidentes através das notificações irá propiciar a implementação de medidas mais eficazes e adequadas. (CANALLI, 2008; SHIMIZU et al., 2006; CUNHA, 2017; ALMEIDA et al., 2015)

Um fator relevante a ser abordado seria que estes acidentes não são computados por estatísticas oficiais, além de não ocorrer a emissão da comunicação de acidente de trabalho dentro da instituição, o que poderia aumentar a responsabilização da instituição e consequentemente melhorar o acolhimento desses estudantes no início do período da prática.

CONCLUSÃO

Este estudo permitiu demonstrar a necessidade da apresentação de propostas que contribuam para minimizar os fatores de risco e garantir a maior prevenção e controle de acidentes com materiais biológicos entre estudantes universitários. Entre as propostas está a inclusão de disciplinas com orientações específicas e atualizadas sobre medidas de prevenção e de controle, uma vez que conhecer os riscos em que estarão inseridos será imprescindível para adoção de medidas de controle e proteção da saúde. A grande importância da presença do professor para garantir o cumprimento das medidas pós exposição a materiais biológicos é nítida no presente estudo, diante disso, a capacitação periódica com orientações específicas e atualizadas sobre a forma correta de notificação e controle de riscos biológicos



é de suma importância para que as condutas sejam sempre corretas e padronizadas entre os mesmos. Os acidentes não podem ser vistos como fatalidades e a prevenção é a melhor forma de minimizar tais eventos. Para que isso aconteça, o mais importante é manter os estudantes e os docentes atualizados. Além disso, sensibilizar a instituição sobre os riscos ao apresentar o grande número de acidentes que ocorreram entre os estudantes e também exigir materiais adequados e em quantidades suficientes para realização das práticas é de extrema urgência.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M.C.M.; CANINI, S.R.M.S.; REIS, R.K.; TOFFANO, S.E.M.; PEREIRA, F.M.V.; GIR, E. Seguimento clínico de profissionais e estudantes da área da saúde expostos a material biológico potencialmente contaminado. *Rev. Esc. Enferm.*, 49 (2): 259-264, 2015. Disponível em: <https://bityli.com/LCX65>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- AVELLEIRA, J.C.R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Rev. Bras. Dermatol.*, 81 (2): 111-126, 2006. Disponível em: <https://bityli.com/LpMK5>. Acesso em: 13 de junho de 2020.
- BORGES, F.R.F.S. Frequência de exposições ocupacionais, fatores de risco associados e comportamentos inadequados pós-exposições entre estudantes de medicina e de enfermagem de uma universidade pública brasileira. [Tese de Mestrado online]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/12756>. Acesso em 01 ago. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília (DF), v. 49, n. 31, 2018a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2018>. Acesso em: 25 jun. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Recomendações para abordagem da exposição ocupacional a materiais biológicos: HIV e hepatites B e C. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <https://bityli.com/HW8MB>. Acesso em: 3 jun. 2018.
- CANALLI, R.T.C. Acidentes com material biológico entre estudantes de enfermagem de um município do interior paulista. [Tese de Mestrado online]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008. Disponível em: teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-03092008-112645/pt-br.php. Acesso em 09 jun. 2019.
- CANALLI, R.T.C. Riscos ocupacionais e acidentes com material biológico em profissionais de enfermagem da saúde coletiva. [Tese de Doutorado online]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-16012013-101105/pt-br.php>. Acesso em 01 ago. 2018.
- CARDOSO, S.M.O.; FARIAS, A.B.L.; PEREIRA, M.R.M.G.; CARDOSO, A.J.O.; JÚNIOR, I.F.C. Acidentes perfurocortantes: prevalência e medidas profiláticas em alunos de odontologia. *Rev. Bras. Saúde Ocup.*, 34 (119): 6-14, 2009. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=100512332002>. Acesso em: 01 ago. 2018.
- CARDOSO, N.Q.; REAM, P.S.F.; SOUZA, C.L.; SALGADO, T.A.; JÚNIOR, H.G.; TIPPLE, A.F.V. Acidente com material biológico sob a ótica dos estudantes de enfermagem: reflexões para o ensino. *Enferm. Foco.*, 10 (3): 2-8, 2019. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/2292>. Acesso em: 13 de junho de 2020.
- CUNHA, N.A. Acidentes de trabalho com exposição a material biológico: análise epidemiológica e percepção das vítimas, em Uberlândia - MG. [Tese de Mestrado online]. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 2017. Disponível em: <https://bityli.com/kwYiN>. Acesso em 09 jun. 2019.
- DAMASCENO, A.P.; PEREIRA, M.S.; SOUZA, A.C.S.; TIPPLE, A.F.V.; PRADO, M.A. Acidentes ocupacionais com material biológico: a percepção do profissional acidentado. *Rev. Bras. Enfer.*, 59 (1): 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672006000100014. Acesso em: 01 ago. 2018.
- GIR, E.; NETTO, J.C.; MALAGUTI, S.E.; CANINI, S.R.M.S.; HAYASHIDA, M.; MACHADO, A.A. Acidentes com material biológico e imunização contra hepatite B entre estudantes da área da saúde. *Rev. Latino-Am. Enferm.*, 16 (3): 401-406, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt_11.pdf. Acesso em: 08 julho 2018.
- JULIO, R.S.; FILARDI, M.B.S.; MARZIALE, M.H.P. Acidentes de trabalho com material biológico ocorridos em municípios de Minas Gerais. *Rev. Bras. Enfer.*, 67 (1): 119-126, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672014000100119. Acesso em: 04 ago. 2018.
- JUNIOR, E.P.S.; BATISTA, R.R.A.M.; ALMEIDA, A.T.F.; ABREU R.A.A. Acidente de trabalho com material perfurocortante envolvendo profissionais e estudantes da área da saúde



em hospital de referência. *Rev. Bras. Med.*, 13 (2): 69-75, 2015. Disponível em: <http://www.rbmt.org.br/details/6/pt-BR>. Acesso em: 04 nov. 2018.

MENDONÇA, A.S.; COSTA, L.A.; CONTRERA, L.; SILVA, D.S.; FIORIN, P.; IVO, M. L. Percepção de riscos e acidentes de trabalho com material biológico: vivências de Policiais Rodoviários Federais. *Invest. Qual. Saúde*, 2: 806-815, 2015. Disponível em: <https://proceedings.ciaiq.org/index.php/ciaiq2017/article/view/1277/1237>. Acesso em: 13 dez. 2017.

OLIVEIRA, A.C., PAIVA, M.H.R.S., PAULA, A.O., GAMA, C.S. Acidentes com material biológico entre alunos de graduação em medicina. *Rev. Cienc. Cuid. Saúde*, 10 (1): 089-095. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v10i1.9512>. Acesso em 21 jan. 2019.

PIO, J.E. Tuberculose e Biossegurança. *Pulmão*, 21 (1): 65-67, 2012. Disponível em: <https://bityli.com/wDJaQ>. Acesso em 09 jun. 2019.

RAPPARINI, C.; REINHARDT, E.L. Manual de Implementação-Programa de Prevenção de Acidentes com Materiais Perfurocortantes em Serviços de Saúde. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2012/9/manual-de-implementacao-programa-de-prevencao-de-acidentes-com-materiais-perfurocortantes-em>. Acesso em: 10 mar. 2018.

REIS, P.G.T.A.; DRIESSEN, A.L.; COSTA, A.C.B.A.; COLLAÇO, I.A.; TOMASICH, F.D.S. Perfil epidemiológico de acidentes com material biológico entre estudantes de medicina em um pronto-socorro cirúrgico. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 40 (4): 287-292, 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912013000400006&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10 mar. 2018.

REZENDE, L.R.; SARI, E.C.F.B. Acidentes com material biológico em estudantes de Enfermagem e medicina de

uma universidade privada de campo Grande, Mato Grosso do Sul. [Anais do 1º Seminário Interno de Iniciação Científica]. Campo Grande: Universidade Anhanguera Uniderp; 2011. Disponível em: <https://repositorio.pgsskroton.com.br/handle/123456789/378>. Acesso em 21 nov. 2018.

SHIMIZU, H.E.; RIBEIRO, E.J. Ocorrência de acidente de trabalho por materiais perfurocortantes e fluidos biológicos em estudantes e trabalhadores da saúde de um hospital escola de Brasília. *Rev. Esc. Enferm.*, 36 (4): 367-375, 2002. Disponível em: <https://bityli.com/NaVoj>. Acesso em 09 jun. 2019.

SOARES, L.G.; SARQUISII, L.M.M.; KIRCHHOFF, A.L.C.; FELLI, V.E.A. Multicausalidade nos acidentes de trabalho da Enfermagem com material biológico. *Rev. Bras. Enfer.*, 66 (6): 854-859, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672013000600007. Acesso em: 04 ago. 2018.

SOUZA, A.F.L.; QUEIROZ, A.A.F.L.N.; OLIVEIRA, L.B.; MOURA, M.E.B.; BATISTA, O.M.A.; ANDRADE, D. Representações sociais da Enfermagem sobre biossegurança: saúde ocupacional e o cuidar prevencionista. *Rer. Bras. Enfer.*, 69 (5): 864-871, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v69n5/0034-7167-reben-69-05-0864.pdf>. Acesso em: 04 ago. 2018.

AGRADECIMENTOS

A Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora por possibilitar a aplicação dos questionários.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.



Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária

Antidepressant drugs: prevalence, profile and knowledge of user population

CRUZ, A.F.P.^{1*}; MELO, B.V.¹; DE SOUZA, B.F.X.¹; SILVA, G.R.¹; SILVA, P.E.E.M.¹; CARVALHO, S.J.¹;

¹Faculdade Santo Agostinho (FASA), Montes Claros – Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: *André Fabricio Pereira da Cruz

Faculdade Santo Agostinho – FASA – Avenida Osmane Barbosa, 937, Conjunto Residencial JK, Montes Claros – MG, 39404-0006

Email: andrefabriciocruz@yahoo.com.br – Telefone: +55 38 99907-1885

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-3>

Recebido em 20/09/2019; Aceito em 07/08/2020

RESUMO

A depressão é um transtorno rotineiro, com pelo menos duas semanas de perda do prazer, interesse e humor. A psicoterapia e a terapia medicamentosa com antidepressivos são os principais tratamentos para depressão, bem como mudanças no estilo de vida. O efeito dos antidepressivos tem relação com o aumento da disponibilidade de neurotransmissores no sistema nervoso central. Os antidepressivos subdividem-se em 4 classes: Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO), Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Atípicos. Esse estudo objetivou avaliar o uso e o conhecimento de fármacos antidepressivos em um município do norte de Minas Gerais. Trata-se de um estudo de caráter descritivo e transversal, com análise qualitativa e quantitativa, desenvolvido no município de Montes Claros – MG, em uma rede de drogarias, entre os meses de setembro e outubro de 2017. De acordo com a pesquisa, percebeu-se maior acometimento em mulheres. A utilização desses fármacos incluem, principalmente, ansiedade, depressão e insônia. A Fluoxetina foi o medicamento mais utilizado. Evidenciou-se que grande maioria dos participantes, possui conhecimento sobre o tempo de ação desses fármacos. Os dados obtidos através do teste de Morisky-Green para avaliar a adesão ao tratamento, mostrou que 36% dos participantes são aderentes à terapia. Percebe-se a necessidade de realização de ações envolvendo o farmacêutico, que proponham estratégias voltadas para supervisão, motivação do uso racional e seguro dos antidepressivos, aumento de adesão desses fármacos pelos pacientes, e ainda a inclusão de familiares na assistência.

Palavras-chave: Antidepressivos, Depressão, Uso racional.

ABSTRACT

Depression is a routine disorder, with at least two weeks of lost of joy, interest and humor. The psychotherapy and the drug therapy with antidepressant are the main treatments to depression, as well as changing in the way of living. The effect of antidepressant is about the increase of the availability of neurotransmitters in the central nervous system. The antidepressant are subdivided in 4 classes: Monoxidase Inhibitors (MAO), Tricyclic Antidepressant (TCAs), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and atypical. This study objected to rate the use and the knowledge of antidepressant drugs in a county in the north of Minas Gerais. It is about a study with transversal and descriptive character, with qualitative and quantitative analysis, developed in the county of Montes Claros – MG, in a network of drugstores, between september and october of 2017. According to the research, it was observed greater involvement in women. The use of this drugs include, mainly, anxiety, depression, and insomnia. The Fluoxetine was the most used drug. It was evidenced that most of the participants has knowledge about the acting time of these drugs. The obtained data using the Morisky-Green test to rate the adherence to the treatment, showed that 36% of the participants are adherents to the therapy. It is observed the need of performing actions involving the pharmaceutical that propose strategies directed to the supervision, motivation of the rational and safe use of antidepressant drugs, increase of these drugs adherence by the patients and still the inclusion of family in the assistance.

Keywords: Antidepressant, Depression, Rational Use.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma desordem do funcionamento cerebral, com pelo menos duas semanas de perda de prazer, interesse e humor. Pode ser causada por fatores externos e internos, como consumo de drogas, insegurança, solidão, perda de apetite, até mesmo intenções de suicídio, delírios e alucinações, entre outros (BECK et al., 1998; ISTILLI et al., 2010). É um dos transtornos mentais mais recorrentes e é considerada a quarta doença mais prevalente na população. Encontra-se entre as dez principais doenças de destaque na sociedade (OLIVEIRA et al., 2012; SEGAT, DIEFENTHAELER, 2013; RIBEIRO et al., 2018).

Presume-se que 350 milhões de pessoas sofram com a depressão. E acredita que 9, 5% das mulheres e 5, 8% dos homens serão afetados por um episódio depressivo entre o período de um ano (SOARES, CAPONI, 2011; RIBEIRO et al., 2014). A doença, em geral, acomete a população adulta e apresenta maior incidência em mulheres. O diagnóstico é uma junção de sintomas com base em referências como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM_IV) e Classificação Internacional de Doenças (CID), entre outras (PEREIRA et al., 2017). E a psicoterapia e a terapia medicamentosa com antidepressivos são as principais formas de tratamento para depressão, bem como mudanças no estilo de vida (SOUZA, 1999; BUTLER et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2012; SEGAT, DIEFENTHAELER, 2013; COHEN, DERUBEIS, 2018).

Os antidepressivos são medicamentos submetidos a controle especial de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344 de 1998, que aprova as normas técnicas sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Eles devem ser comercializados por meio da apresentação e retenção de receituário específico (DE

OLIVEIRA ALVES, DE OLIVEIRA, 2015). E embora esses fármacos sejam classificados como antidepressivos, eles também são utilizados para outras disfunções médicas, que não seja a depressão (COHEN, DERUBEIS, 2018; RIBEIRO, RIBEIRO; VON DOELLINGER, 2018). Eles subdividem-se nas seguintes classes: Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO), Antidepressivos Tricíclicos (ADT), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Atípicos. Os iMAOs são fármacos que atuam, de forma seletiva e reversível ou de forma não-seletiva e irreversível, inibindo a atividade da enzima monoaminoxidase, responsável pela degradação metabólica de noradrenalina, serotonina e dopamina. Eles podem ocasionar efeitos colaterais como diarreia, hipotensão ortostática, edema, entre outros. Têm-se como representantes dessa classe os princípios ativos: iproniazida, moclobemida e selegilina (MORENO et al., 1999; SOUZA, 1999; ISTILLI et al., 2010; COHEN, DERUBEIS, 2018). Já os ADTs atuam em nível pré-sináptico bloqueando a recaptura de monoaminas, noradrenalina, serotonina e dopamina em menor proporção. Podem provocar efeitos adversos como ressecamento dos olhos e da boca, taquicardia, tremores, constipação, sonolência e ganho de peso. Os principais representantes desta classe são os princípios ativos: imipramina, desipramina, trimipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, doxepina, amoxapina, dotiepina e oudosulepina (SEGAT, DIEFENTHAELER, 2013; WANNMACHER, 2016). Os ISRS referem-se a fármacos que bloqueiam de forma seletiva e potente a recaptação serotoninérgica. São fármacos que possuem maior aceitação devido à redução de problemas de segurança e tolerância (MORENO et al., 1999). Eles são muito eficazes para o tratamento da depressão, mas podem causar efeitos adversos como problemas gastrointestinais, fadiga,



alterações do sono, disfunções sexuais, alterações de peso, dentre outros. Destacam-se nessa classe os princípios ativos: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, norcitalopram, tianeptina, mianserina (MORENO et al., 1999; WANNMACHER, 2016; COHEN, DERUBEIS, 2018). Os antidepressivos atípicos efetuam duplo mecanismo de ação. Alguns atuam tanto na transmissão de noradrenalina quanto de serotonina. Os princípios ativos que compartilham este mecanismo de ação são: duloxetina, mirtazapina, maprotilina, nefazodona, milnaciprana, trazodona, desvenlafaxina e venlafaxina. Outros apresentam propriedades inibidoras da captação de noradrenalina e dopamina. O principal representante deste segundo mecanismo de ação é o princípio ativo bupropiona. As principais reações adversas apresentadas por esta classe são: tontura, sonolência, tremor, agitação, náusea, taquicardia, constipação, sudorese e retenção urinária (MORENO et al., 1999; ISACSSON, RICH, 2014; LISTUNOVA et al., 2018; COHEN, DERUBEIS, 2018).

Devido alta prevalência e danos que ocasiona, a depressão merece atenção de profissionais da saúde em relação ao diagnóstico prévio e correto, bem como garantia de adesão ao tratamento. É necessário diagnosticar para combater o preconceito e desinformação por parte do próprio paciente, sanar a falta de treinamentos em algumas áreas da medicina, falta de tempo ou acreditação na eficácia do tratamento por parte de alguns profissionais da saúde (FLECK et al., 2003). A resposta clínica desses fármacos não é imediata e pode demorar de duas a quatro semanas, o que mostra a necessidade de orientação ao indivíduo e familiares quanto aos parâmetros relacionados a esses medicamentos (DE OLIVEIRA ALVES, DE OLIVEIRA, 2015). Ademais, o uso inadequado e exacerbado de antidepressivos pode causar no indivíduo diversas reações adversas, além de elevar os riscos de morbidade e mortalidade (FLECK et al., 2003; DE QUEIROZ NETTO et al., 2012; LIMA et al.,

2016). Diante do exposto e com base na problemática evidenciada, o objetivo deste trabalho é avaliar o perfil e o conhecimento do paciente em relação aos medicamentos antidepressivos, além de verificar a prevalência das classes desses medicamentos que são mais prescritas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo e corte transversal, com abordagem quantitativa. A pesquisa foi desenvolvida no município de Montes Claros, localizada no Norte de Minas Gerais. A amostra do estudo foi constituída por usuários que estavam em busca de medicamentos antidepressivos, portando receituário médico, em uma rede de drogarias do município, entre os meses de setembro e outubro de 2017. Foram elegíveis para o estudo indivíduos com idades entre 18 e 60 anos, que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos da amostra os indivíduos que não se enquadraram nos critérios de inclusão e não apresentaram lucidez aparente para dialogar sobre o tema proposto e responder às questões inerentes.

Para a coleta dos dados, foi utilizada a técnica de autorrelato estruturada, empregando como instrumento um questionário com perguntas objetivas sobre o tema proposto e as informações foram registradas pelos usuários após o ato da aquisição do medicamento antidepressivo. Os pesquisadores acompanharam todo o processo durante a resolução das questões colocando-se disponíveis para quaisquer esclarecimentos e dúvidas sobre o entendimento do questionário. Na coleta de dados foram investigadas as diferentes variáveis que compuseram o questionário, sendo elas: idade, variação de gênero, tempo para início da ação do antidepressivo, orientações a respeito dos efeitos do medicamento e dúvidas relacionadas ao uso do mesmo.



Para avaliar a adesão dos usuários de medicamentos antidepressivos foi utilizada a versão em português do teste validado por Morisky e Green (1986). Este teste fundamenta-se na avaliação do uso inadequado de medicamentos que se dá através de uma ou mais formas seguintes: esquecimento, falta de cuidado e interrupção do uso do medicamento quando o usuário sente-se melhor ou pior. O mesmo consiste de quatro perguntas, que proporcionam uma análise da atitude do paciente frente à tomada de medicamentos (MORISKY et al., 1986; SOARES et al., 2019).

Os dados coletados foram avaliados pelo programa SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows. Foi utilizado o teste Qui-quadrado para avaliar as diferenças de proporções dos dados categóricos sendo considerado significativo $p \leq 0,05$. Foi utilizado o Microsoft Office Excel 2013 para representar os resultados obtidos.

O projeto para este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Humanos das Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros com parecer de número 2.254.140, conforme preconiza a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 200 pessoas que fazem uso de medicamentos antidepressivos, eleitos de acordo com idade entre 18 a 60 anos, conforme a tabela 1. Verificou-se que 76% dos participantes pertenciam ao gênero feminino e 24% ao gênero masculino, com maior prevalência de idades entre 30 a 34 anos, 17% dos participantes. O maior acometimento em mulheres pode ser esclarecido, conforme estudos realizados por KICH, HOFMANN, 2013, onde fica evidenciado que as mulheres apresentam duas vezes mais depressão que os homens, devido ao fato de possuírem variações hormonais mensais, serem mais emotivas e influenciadas por fatores sociais, fisiológicos e culturais. Outro indicador desta incidência é que as mulheres apresentam maior preocupação com a saúde em relação a questões referentes com o autocuidado, com isso, procuram os serviços médicos com maior frequência, tornando-se ambientadas com a adesão aos tratamentos farmacológicos, de acordo com estudos realizados por DE QUEIROZ NETTO et al., 2012.

Neste estudo, constatou-se que os fármacos antidepressivos são utilizados principalmente

Tabela 1: Frequência e porcentagem das características dos entrevistados que usam medicamentos antidepressivos. Montes Claros (MG), Brasil, 2017.

VARIÁVEIS		f (n)	%	Sig
Gênero	Feminino	152	76	0,000*
	Masculino	48	24	
Idade	18 a 24 anos	16	8	0,041
	25 a 29 anos	33	16,5	
	30 a 34 anos	34	17	
	35 a 39 anos	26	13	
	40 a 44 anos	18	9	
	45 a 49 anos	20	10	
	50 a 54 anos	21	10,5	
	55 a 60 anos	32	16	

para ansiedade, depressão e insônia (Figura 1). Os resultados obtidos condizem com estudos realizados por ISTILLI et al., 2010, que apontam que os antidepressivos são empregados para diversas finalidades clínicas, dentre as quais, destacam-se: ansiedade, insônia, infelicidade, estresse, depressão, desânimo excessivo, alteração de humor, distúrbios alimentares, nervosismo, síndrome do pânico e falta de concentração. Observou-se que 33% dos entrevistados utilizam os fármacos antidepressivos para redução da ansiedade, 24% para depressão, 16% para insônia, 11% para estresse e 7% para dor crônica, dentre outros usos. Esses dados indicam que as condições atuais da população exigem que as pessoas recorram aos medicamentos antidepressivos para o tratamento e controle de inúmeros distúrbios emocionais ou relacionados ao sono.

Dos 200 participantes que compuseram a amostra, 96, 5% conhecem ou já ouviram falar sobre antidepressivos (Tabela 2). Evidenciou-se que 48, 5% das pessoas realizaram a última consulta médica a menos de um mês e que o tempo de

uso desses fármacos foi por um período entre seis meses e um ano. Com isso, nota-se que os fármacos antidepressivos constituem uma classe de medicamentos que é amplamente conhecida. Estudos realizados por SOUZA, 1999, mostram que o tratamento com antidepressivos é dividido em três fases: aguda, continuação (até 6 meses) e preventiva (após 6 meses). Esta divisão é importante, uma vez que esses fármacos devem ser prescritos em fases subsequentes para garantir a melhora do paciente, onde as doses de continuação devem ser as mesmas ou próximas às doses terapêuticas, evitando que ocorra recaídas e o tratamento seja ineficaz. Por isso, é importante o paciente realizar consulta médica com certa frequência, sobretudo, nos primeiros meses de tratamento. E, neste estudo, aproximadamente 49% dos entrevistados realizaram consulta médica nos últimos 30 dias.

Com relação à aquisição desses fármacos, 8, 5% dos pesquisados alegam ter adquirido os mesmos sem receituário médico específico, o que indica a existência de um eventual descumprimento das exigências da

Tabela 2: Distribuição dos participantes do estudo de acordo com o uso e conhecimento acerca dos fármacos antidepressivos. Montes Claros (MG), Brasil, 2017.

Variáveis		f (n)	%	Sig
Você conhece ou já ouviu falar sobre medicamentos antidepressivos?	Sim	193	96,5	0,000*
	Não	07	3,5	
Realizou consulta médica há menos de 30 dias?	Sim	97	48,5	0,671
	Não	103	51,5	
Teve alguma orientação do (a) médico (a) em relação a este (s) medicamento (s)?	Sim	198	99,0	0,000*
	Não	02	1,0	
Teve alguma orientação do (a) farmacêutico (a) em relação ao uso desse (s) medicamento (s) ao comprá-lo (s)?	Sim	91	45,5	0,000*
	Não	109	54,5	
Já adquiriu este medicamento sem receita médica?	Sim	17	8,5	0,000*
	Não	183	91,5	
Sabe quanto tempo o medicamento demora para fazer efeito	Sim	115	57,5	0,034
	Não	85	42,5	



Portaria nº 344/98 por parte de algumas drogarias. Essa portaria preconiza que a dispensação desses fármacos só devem ser realizada mediante prescrição médica. A retenção da via original é obrigatória. Assim, existem drogarias que descumprem a legislação colocando em risco a saúde do paciente. Acerca das orientações referentes à posologia e indicação dos antidepressivos, a maioria dos entrevistados, 99%, declara ter recebido as devidas informações do médico e, apenas 45,5% relatam terem sido instruídas pelo farmacêutico (Tabela 2). Sabe-se que a orientação farmacêutica é imprescindível para garantir a adesão ao tratamento, bem como, uso correto e racional dos medicamentos. Entretanto, a falha por parte deste profissional pode ser esclarecida pelo excesso de atividades atribuídas nas drogarias, pela deficiência de conhecimento em atenção farmacêutica por parte do mesmo ou ainda a indisponibilidade do usuário para receber as orientações.

Evidenciou-se também que a grande maioria dos participantes, 57,5%, possui conhecimento sobre o tempo de ação desses fármacos, fator que pode aumentar a adesão ao tratamento (Tabela 2). De acordo com ISTILLI et al., 2010, os fármacos antidepressivos possuem um período de latência entre duas a quatro semanas para apresentar efeito farmacológico, esse fator pode influenciar diretamente no tratamento, pois os usuários que desconhecem essa informação podem interromper a terapia, ou até mesmo aumentar a dose para obter os efeitos desejados. Diante disso, é importante que os farmacêuticos intensifiquem o esclarecimento aos usuários desses fármacos sobre a relevância de se seguir o tratamento corretamente como preconizado, mesmo que inicialmente ele não perceba uma melhora clínica.

Em relação ao uso dos fármacos antidepressivos, a Fluoxetina foi o medicamento mais utilizado pelos participantes, seguido do Escitalopram e Sertralina (Figura 2). Esses fármacos com uma maior incidência pertencem à classe dos Inibidores

Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), sendo principalmente prescritos por apresentar maior aceitabilidade, melhor adesão ao tratamento pelos pacientes e menor percentual de efeitos adversos quando comparados com as outras classes de antidepressivos existentes, conforme estudos apresentados por KICH, HOFMANN, 2013. O sucesso, sobretudo, do uso da Fluoxetina se deve ao alto perfil de segurança que apresenta, pela sua eficiência no tratamento da depressão e disfunções relacionadas, bem como seu menor custo financeiro quando comparado a outros fármacos da classe como, por exemplo, o medicamento Escitalopram.

Também foi possível observar neste estudo que os participantes utilizam outros medicamentos concomitantes aos antidepressivos (Figura 03), sendo os principais pertencentes à classe dos analgésicos, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes. O uso de analgésicos pode ser explicado pelo fato desses fármacos serem de venda livre e, por isso, são de fácil acesso. Além disso, a necessidade de buscas para soluções cada vez mais ágeis na resolução dos problemas relacionados à saúde, principalmente em se tratando de dor, contribuem para que as pessoas recorram diretamente a esses medicamentos na drogaria. Em relação aos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes, os mesmos são utilizados para tratamento de doenças crônicas, sendo necessário uso contínuo. E a hipertensão constitui uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo (BUTLER et al., 2006; COHEN, DERUBEIS, 2018; RIBEIRO et al., 2018).

Neste estudo, realizou-se também o teste de Morisky-Green. E os resultados mostraram que 36% dos participantes são aderentes à terapia, 35% tiveram moderada adesão e 27% baixa adesão (Tabela 3). Através desse método pode-se avaliar a adesão a farmacoterapia, as atitudes em casos de efeitos adversos, esquecimentos, e o nível de comportamento de adesão ao tratamento realizado pelo paciente. Percebe-se que é preciso aumentar a



adesão do paciente à terapia. E para isso, é indispensável a participação do profissional farmacêutico, orientando e conscientizando o seu respectivo paciente para seguir a farmacoterapia corretamente. As perguntas questionadas para avaliação de adesão estão descritas na tabela 4.

Tabela 3: Distribuição dos participantes do estudo de acordo com a adesão ao tratamento conforme teste de Morisky-Green. Montes Claros (MG), Brasil, 2017.

Variáveis	f (n)	%
Aderente (nenhuma questão positiva)	72	36
Moderada adesão (1 ou 2 questões positivas)	70	35
Baixa adesão (3 ou 4 respostas positivas)	54	27

Tabela 4: Distribuição dos participantes do estudo de acordo com as respostas fornecidas no teste de MoriskyGreen. Montes Claros (MG), Brasil, 2017.

Variáveis	Sim (%)	Não (%)	Sig
Você alguma vez, se esquece de tomar seu remédio?	44	56	0,000*
Você às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?	46,5	53,5	0,000*
Quando você se sente bem, alguma vez, você deixa de tomar seu remédio?	31,5	68,5	0,000*
Quando você se sente mal com o remédio, às vezes, deixa de tomá-lo?	38,5	61,5	0,000*

CONCLUSÃO

A partir deste estudo foi possível avaliar que a Fluoxetina foi o medicamento mais dispensado seguida do Escitalopram e Sertralina. Quanto às orientações prestadas pelos profissionais da saúde foi possível identificar que o farmacêutico não teve participação relevante na orientação ao indivíduo durante aquisição do fármaco, ficando esse papel restrito ao médico prescritor. Esta ocorrência pode ter relação com a baixa adesão ao tratamento evidenciada no teste de Morisk-Green. 2q

A falta de orientação farmacêutica quanto ao uso desses medicamentos, além características peculiares desses fármacos reduzem a aderência e o uso racional dos mesmos. Assim, é de suma importância que o profissional farmacêutico participe desse processo, adotando medidas que contribuam para a adesão do paciente ao tratamento.

Assim, é de suma importância que o profissional

farmacêutico participe desse processo, adotando ações que contribuam para o sucesso do tratamento, mantendo sempre com o paciente uma relação de confiança, fornecendo sempre quantidade máxima de informações sobre a doença e seu tratamento. É importante acompanhar sempre que possível a adesão, efetividade terapêutica e ocorrências de efeitos adversos no paciente em tratamento, bem como sugerir pacientes que apresentam sintomas de depressão e não realizam nenhum tratamento, a procurarem um profissional médico (LIMA et al., 2016; WANNMACHER, 2016; COHEN, DERUBEIS, 2018).

É imprescindível que farmacêuticos proponham e avaliem estratégias voltadas para supervisão, educação, motivação do uso racional e seguro dos antidepressivos para assegurar a qualidade de vida, adesão a tratamentos farmacológicos a inclusão deste profissional na equipe multidisciplinar de assistência na saúde.



AGRADECIMENTOS

A todos os envolvidos neste trabalho e sobretudo à instituição que possibilitou a realização do mesmo.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

“nada a declarar”.

REFERÊNCIAS

- BECK, D.A.; KOENIG, H.G.; BECK, J.S. Depression. Clinics in geriatric medicine, v. 14, n. 4, p. 765-786, 1998.
- BUTLER, R.F.; CARNEY, S.; CIPRIANI, A.; GEDDES, J.R.; HATCHER, S.; PRICE, J.; VON KORFF, M. Depressive disorders. American family physician, v. 73, n. 11, p. 1999, 2006.
- COHEN, Z.D.; DERUBEIS, R.J. Treatment selection in depression. Annual Review of Clinical Psychology, v. 14, p. 209-236, 2018.
- DE OLIVEIRA ALVES, M.M.; DE OLIVEIRA, C.D.S.P. Dispensação de Antidepressivos em Farmácias do Setor Público e Privado do Município de Tijucas do Sul-PR. Revista UNIAN-DRADE, v. 16, n. 3, p. 160-166, 2015.
- DE QUEIROZ NETTO, M.U.; FREITAS, O.; PEREIRA, L.R.L. Antidepressivos e Benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, v. 33, n. 1, 2012.
- FLECK, M.P.D.A.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A. A.; JURUENA, M.F. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). Revista brasileira de psiquiatria. Brazilian journal of psychiatry. São Paulo, SP. Vol. 25, n. 2 (jun. 2003), p. 114-122, 2003.
- ISACSSON, G.; RICH, C.L. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. Paediatr Drugs, 16, n. 2, p. 115-122, Apr 2014.
- ISTILLI, P.T.; MIASSO, A.I.; PADOVAN, C.M.; CRIPPA, J.A.; TIRAPELLI, C.R. Antidepressivos: uso e conhecimento entre estudantes de enfermagem. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 18, n. 3, p. Tela 131-Tela 139, 2010.
- KICH, D.; HOFMANN, J. Avaliação das notificações de antidepressivos prescritos em uma drogaria de Erechim-RS. PERSPECTIVA, Erechim. v.37, n.137, p.55-61, 2013.
- LIMA, A.M.P.; RAMOS, J.L.S.; BEZERRA, I.M.P.; ROCHA, R.P.B.; BATISTA, H.M.T.; PINHEIRO, W.R. Depressão em idosos: uma revisão sistemática da literatura. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 6, n. 2, p. 97-103, 2016.
- LISTUNOVA, L.; ROTH, C.; BARTOLOVIC, M.; KIENZLE, J.; BACH, C.; WEISBROD, M.; ROESCH-ELY, D. Cognitive impairment along the course of depression: Non-pharmacological treatment options. Psychopathology, v. 51, n. 5, p. 295-305, 2018.
- MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.D.M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 21, p. 24-40, 1999.
- MORISKY, D.E.; GREEN, L.W.; LEVINE, D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical care, p. 67-74, 1986.
- OLIVEIRA, A.; ÁVILA, T.; MA, S. N.; FARIA, W. Levantamento Epidemiológico dos Usuários de Antidepressivos Tricíclicos em Quatro Drogarias na Cidade de Rubiataba-Go no Período de 2009 a 2011. Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres, v. 1, n. 1, 2012.
- PEREIRA, I.F.; FARIA, L.C.; VIANNA, R.S.M.; CORRÊA, P.D.S.; FREITAS, D.A., SOARES, W.D. Depressão e uso de medicamentos em profissionais de enfermagem. Arquivos de Ciências da Saúde, v. 24, n. 1, p. 70-74, 2017.
- RIBEIRO, Â.; RIBEIRO, J. P.; VON DOELLINGER, O. Depression and psychodynamic psychotherapy. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 40, n. 1, p. 105-109, 2018.
- RIBEIRO, A.G.; CRUZ, L.P.D.; MARCHI, K.C.; TIRAPELLI, C.R.; MIASSO, A.I. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 1825-1833, 2014.
- SEGAT, E.; DIEFENTHAELER, H. S. Uso de medicamentos antidepressivos por professores de escolas de diferentes redes de ensino em um município do norte do Rio Grande do Sul. Rev. Perspectiva, v. 37, n. 137, p. 45-54, 2013.
- SOARES, G.B.; CAPONI, S. Depressão em pauta: um estudo sobre o discurso da mídia no processo de medicalização da vida. Interface-Comunicação, Saúde, Educação, v. 15, p. 437-446, 2011.
- SOUZA, F.G.D.M. Tratamento da depressão. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 21, p. 18-23, 1999.
- WANNMACHER, L. Abordagem da depressão maior em idosos: medidas não medicamentosas e medicamentosas. OPAS/OMS. Representação Brasil, v. 1, n. 1, 2016.



Estudo da oferta de medicamentos antieméticos para abordagem de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos no Brasil

AMENO, A.J.S* e REIS, A.M.M.

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

***Autor correspondente:** Ana Júlia Souza Ameno

Rua São Marcos, 71. Bairro Sagrada Família, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 31035-450

E-mail: anajulia.ameno@hotmail.com | Telefone: (31)99977-4298

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-4>

Recebido em 07/08/2019; Aceito em 13/08/2020

RESUMO

Náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos (NVIA) são eventos adversos com impactos negativos para a qualidade de vida do paciente com câncer e que podem contribuir para a não adesão ao tratamento. O presente trabalho por ser um estudo de análise de oferta propicia conhecer o perfil dos medicamentos disponíveis para uso em um sistema de saúde e tem como objetivo analisar a oferta de antieméticos para NVIA registrados na Anvisa Identificou-se, no site WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, os fármacos disponíveis para uso na prática clínica incluídos no grupo A04A – Antieméticos e Antinauseantes da classificação ATC, pesquisou-se na base eletrônica “Consulta de Produtos Regularizados - Medicamentos” da Anvisa os fármacos do grupo A04A com medicamentos registrados, suas formas farmacêuticas e a disponibilidade de genéricos. Realizou-se pesquisa bibliográfica para identificar diretrizes clínicas de abordagem de NVIA e os fármacos preconizados. No exterior, quatro sociedades científicas de oncologia (ASCO, MASC/ESMO, NCCN e SEOM) disponibilizam diretrizes clínicas. No Brasil, estão registrados medicamentos das principais classes para o tratamento de NVIA. Embora não tenha sido identificada a publicação de diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras, existem recursos compatíveis com as recomendações das diretrizes internacionais para abordagem adequada das NVIA. Os serviços de oncologia devem selecionar os antieméticos fundamentados nas diretrizes internacionais, considerando custo para o sistema de saúde, a efetividade e a segurança.

Palavras-chave: Diretrizes. Antieméticos. Profilaxia. Antineoplásicos. Risco emético. Esquema emetogênico.

ABSTRACT

Antineoplastic-induced nausea and vomiting (AINV) are adverse events with negatively impact on the quality of life of cancer patients and may contribute to non-adherence to treatment. The present investigation is a study of availability analyses that offers the opportunity to know the profile of medicines available for use in a health system and aims to analyze the supply of antiemetics for AINV registered in Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). The drugs available for use in clinical practice included in group A04A - Antiemetics and Antinauseants of the ATC classification were identified on the site WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology and was searched in the electronic base “Consultation of Regularized Products - Drugs” from ANVISA the drugs of the group A04A registered, their pharmaceutical forms and the availability of Generic. Bibliographic research was conducted to identify clinical guidelines for the treatment of AINV and the recommended drugs. Abroad, four scientific societies of oncology (ASCO, MASC / ESMO, NCCN and SEOM) provide clinical guidelines. In Brazil, drugs from all major classes are registered for the treatment of AINV. Thus, although the guideline publication elaborated by Brazilian scientific societies has not been identified, there are resources compatible with the recommendations of the international guidelines for adequate approach to the AINV. Oncology services should select antiemetics based on international guidelines, taking into account cost to the health system, effectiveness and safety.

Keywords: Guidelines. Antiemetics. Prophylaxis. Antineoplastic agents. Emetic risk. Emetogenic scheme.



1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado a segunda maior causa de mortes no âmbito mundial (OMS, 2018). No Brasil, entre os anos de 2014 e 2015, 500 mil novos casos da doença foram constatados, inserindo o Brasil entre os países de maior ocorrência da patologia (PANIS *et al.*, 2018).

A explicação para este crescimento está na maior exposição dos indivíduos aos fatores de risco cancerígenos. A redefinição dos padrões de vida, a partir da uniformização das condições de trabalho, nutrição e consumo desencadeado pelo processo global de industrialização, tem reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações. As alterações demográficas, com redução das taxas de mortalidade e natalidade, indicam o prolongamento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, levando ao aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, especialmente as cardiovasculares e o câncer. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou 324.580 novos casos de câncer em homens e 310.300 em mulheres no ano de 2018 (INCA, 2019).

O câncer constitui assim, problema de saúde pública para o mundo desenvolvido e também para nações em desenvolvimento como o Brasil, tornando necessário ações preventivas e curativas. A terapia antineoplásica clássica constitui-se em modalidade terapêutica amplamente utilizada e promissora contra o câncer, um tratamento sistêmico, ainda com baixa especificidade para destruição exclusiva das células neoplásicas, gerando assim, grande número de reações adversas (BERTOLAZZI, 2015).

As reações adversas mais observadas em pacientes em tratamento de câncer são as Náuseas e Vômitos Induzidos por Antineoplásicos (NVIA), observados em cerca de 60% dos pacientes. Tais efeitos podem afetar o estado emocional, gerar complicações como desidratação, desequilíbrio eletrolítico, desnutrição

e deficiências vitamínicas e interferir na adesão ao tratamento devido ao desconforto físico e psicológico que geram ao paciente e em suas atividades diárias, sendo necessário então um acompanhamento farmacológico condizente com o quadro clínico (GOZZO *et al.*, 2014).

Há vários fatores individuais do paciente que condicionam o risco das NVIA: o risco é maior em mulheres do que em homens, há maior incidência em jovens (< 50 anos) do que em pacientes idosos e é reduzido em pacientes com consumo de álcool elevado. A experiência anterior de NVIA é outro fator de risco (ETTINGER *et al.*, 2017).

Cerca de 70 a 80 % dos pacientes que recebem antineoplásicos estão em risco de NVIA, sendo vários os fatores que estão na gênese deste risco: emetogenicidade do esquema antineoplásico, dependendo dos agentes antineoplásicos utilizados, via de administração e dose. O sistema de classificação amplamente utilizado baseia-se na frequência da êmese associada a um determinado antineoplásico, sem receber prescrição para profilaxia da NVIA. Dessa forma os antineoplásicos são classificados em: i. altamente emetizante que apresentam um risco de NVIA > 90 %, ii. moderadamente emetogênico, cujo risco é 30 a 90 %, iii. baixo risco emetogênico, de 10 a 30 % e iv. risco mínimo < 10 % (ETTINGER *et al.*, 2017).

Com o intuito de diminuir a não adesão ao tratamento do câncer e aumentar o bem-estar do paciente oncológico, são utilizados medicamentos antieméticos conjuntamente ao tratamento. Seu emprego adequado pode prevenir ou tratar a NVIA. O objetivo principal de qualquer tratamento antiemético é prevenir de forma completa o surgimento das náuseas e vômitos. Entretanto, apesar dos avanços observados, este objetivo é difícil de ser alcançado e as NVIA permanecem como as reações adversas mais frequentes nos pacientes que recebem antineoplásicos (BECKER; NARDIN, 2011 e NAVARI; AAPRO, 2016).



De acordo com Lau *et al* (2016), foram realizados estudos e criados novos recursos importantes no tratamento profilático das NVIA. Os medicamentos disponíveis atualmente incluem os antagonistas dopaminérgicos, corticoides, antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃), os benzodiazepínicos e os antagonistas dos receptores da neurocinina (NK-1).

O risco emético relacionado a cada tratamento, assim como os fatores individuais dos pacientes e todos os avanços dos medicamentos antieméticos, impulsionam o desenvolvimento de diretrizes terapêuticas e de protocolos pelas principais sociedades científicas de oncologia. O objetivo deste trabalho, portanto, é identificar os medicamentos antieméticos disponíveis no Brasil, aplicabilidade e a inclusão em protocolos e diretrizes terapêuticas nacionais ou internacionais. Como objetivo secundário, classificar os fármacos antineoplásicos segundo o grau de emetogenicidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo que realiza uma análise da oferta de medicamentos, tipo de estudo de utilização que permite conhecer o perfil dos fármacos registrados e da informação oferecida a uma determinada comunidade (PÁDUA, 2013).

Identificou-se no site do *WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health* (WHO, 2019) os fármacos disponíveis para uso na prática clínica incluídos no grupo A04A – Antieméticos e Antinauseantes (A04AA antagonistas do receptor 5-HT₃ de serotonina e A04AD outros antieméticos) da classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC). Para identificar os fármacos pesquisou-se o quinto nível da classificação ATC que informa a substância química.

A etapa seguinte foi a identificação da Denominação Comum Brasileira (DCB) dos fármacos por meio

de consulta à lista DCB 2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. (ANVISA, 2019a). A comercialização de medicamentos contendo fármacos do grupo A04A da ATC foi verificada na base eletrônica “Consulta de Produtos Regularizados - Medicamentos” (ANVISA, 2019b).

A pesquisa na base de dados da Anvisa foi realizada usando a DCB dos fármacos incluídos no grupo A04A da ATC. Nas listas de produtos registrados coletou-se, também, informações sobre situação do registro e existência de medicamentos genéricos. Elaborou-se um instrumento para coleta de dados abrangendo informações relativas às características dos fármacos, medicamentos comercializados, formas farmacêuticas disponíveis.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica no Pubmed visando reunir informações relacionadas à doença (câncer) e sua semiologia, usando a seguinte estratégia de busca (*agents, antiemetic or antiemesis or antiemetic*) and (*cancer or oncology or neoplasms*) and (*guidelines and (vomiting or nausea)*). A pesquisa na Lilacs foi elaborada adotando a estratégia: (*agentes antieméticos or antiemese or antiemético*) and (*câncer ou oncologia ou neoplasia*) and (*guideline or diretriz or protocolo*) and (*vômito or náusea*).

As diretrizes identificadas na pesquisa bibliográfica foram analisadas para coleta das seguintes informações: categorização da êmese (aguda, tardia, *breakthrough* – o termo estrangeiro refere-se a uma êmese de escape relativa ao tratamento), antiemético e medicamento adjuvante recomendados. Verificou-se também a classificação do risco emetogênico dos antineoplásicos. Foram incluídos no estudo diretrizes publicadas nos últimos cinco anos. Identificou-se, na base de dados de medicamentos da Anvisa, os fármacos antineoplásicos registrados no Brasil, usando a opção de pesquisa por classe terapêutica. Realizou-se a classificação do risco emetogênico segundo as diretrizes internacionais. As informações

coletadas foram digitadas em planilhas de *Excell*®2010.

3 RESULTADOS

Na consulta ao site do WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health para pesquisar fármacos antieméticos e antinauseantes disponíveis para uso na prática clínica, identificaram-se cinco fármacos e uma associação classificados no grupo 04AA (antagonistas do receptor 5-HT3) e 10 fármacos e duas associações no grupo A04AD (outros antieméticos). A relação dos fármacos identificados está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Fármacos e associados listados no site do WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health, contendo fármacos do grupo A04A Antieméticos e antinauseantes da classificação ATC

FORMA FARMACÊUTICA						
Fármaco	Registro ANVISA	Parenteral	Sólido de uso oral	Líquido de uso oral	Sistema transdérmico	Genérico
A04AA Antagonistas da Serotonina (5-HT3)						
ondansetrona	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
granisetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
tropisetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
dolasetrona	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
palonosetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
palonosetrona, associação	SIM ¹	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
A04AD Outros Antieméticos e antinauseantes						
escopolamina	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
oxalato de cério	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
clorobutanol	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
metopimazina	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
dronabinol	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
nabilona	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
aprepitanto	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
fosaprepitanto dimeglumina	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
casopitanto	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
rolapitanto	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
escopolamina, associação	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
clorobutanol, associação	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

¹ Palonosetrona + Netupitanto **N.A.:** Não se aplica



Dentre os fármacos classificados no grupo 04AA, apenas a dolasetrona não possui especialidade farmacêutica registrada na Anvisa. Todos os medicamentos desse grupo registrados na Anvisa estão disponíveis na forma parenteral, com exceção da associação de palonosetrona com netupitanto, que é apresentada na forma de sólido oral. Tal associação e a tropisetrona são os únicos que não apresentam registro como genérico. No que se relaciona aos fármacos classificados no grupo A04AD, somente dois antagonistas da neurocinina-1 (aprepitanto e fosaprepitanto) estão registrados na Anvisa, sendo as especialidades farmacêuticas comercializadas apenas como fármacos de referência.

Na pesquisa bibliográfica, identificaram-se as seguintes diretrizes internacionais para tratamento da NVIA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), European Society for Medical Oncology (ESMO) e Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Não foi identificado diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras. Na Tabela 2 são identificados alguns dos principais Antineoplásicos Orais sendo exemplificados de acordo com seu Risco Emético. Estes foram classificados pelo risco emetogênico segundo as diretrizes para tratamento da NVIA identificadas.

Por meio da pesquisa por classe terapêutica no site da Anvisa, identificaram-se 103 antineoplásicos registrados no Brasil. A informação sobre risco emetogênico está disponível nas diretrizes internacionais para 95, 1% dos fármacos disponíveis na Anvisa. Destes, 25, 5 % foram classificados como risco mínimo, 44, 9 % risco baixo, 10, 2 % moderado e 2, 0 % como alto risco. 17, 4 % possuem diferentes classificações dos riscos emetogênicos, de acordo com variação de doses e/ou via de administração.

Os fármacos antieméticos recomendados nas diretrizes identificadas na pesquisa bibliográfica estão representados em verde, e aqueles não recomendados em vermelho, ambos descritos na Tabela 3. Foram apresentados segundo a classificação da êmese (aguda, tardia e *Breakthrough*) e grau emetogênico do esquema.

Para profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico (Tabela 3), predomina o esquema quádruplo. Tal esquema consiste em um antagonista de serotonina, um antagonista de NK-1, dexametasona e olanzapina. É recomendado por ASCO, NCCN e MASCC/ESMO. Apenas SEOM não faz tal recomendação, optando por esquemas tríplexes (retirando a olanzapina ou o antagonista de NK-1). NCCN também apresenta os esquemas tríplexes como opção, bem como MASCC/ESMO recomenda-os para tratamentos com AC, excluindo os cânceres de mama.

Para as náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico, o esquema mais recomendado é o de dexametasona e aprepitanto (se houver sido utilizado no primeiro dia). Apenas ASCO não apresenta tal recomendação, optando por olanzapina e aprepitanto (se houver sido utilizado no primeiro dia) e dexametasona apenas em pacientes tratados com cisplatina ou esquemas não AC. O uso de olanzapina também é recomendado por NCCN e SEOM. MASCC/ESMO é a única diretriz que recomenda a metoclopramida (para tratamentos não AC).

Quanto à profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com poder emetogênico moderado, todas as diretrizes recomendam o uso de dexametasona e um antagonista de serotonina. Apresentam como opção também, com exceção do SEOM, o uso dos dois medicamentos com a inclusão de um antagonista de



TABELA 2: RISCO EMÉTICO DOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS

ALTO > 90 % frequência de emese	MODERADO < 30-90 % frequência de emese	BAIXO 10-30 % frequência de emese	MÍNIMO <10 % frequência de emese
Hexametilmelamina ^{2, 3, 4} Procarbazina ^{2, 3, 4**}	Altretamina ¹ Bussulfano (≥4 mg/d) ¹ • Ceritinibe ^{1, 2} Crizotinibe ^{1, 2} • Ciclofosfamida (≥100 mg/m ² /d) ^{1, 2, 3, 4} • Enasidenib ¹ Estramustina ¹ Imatinib ^{2, 3, 4*} • Lenvatinibe ^{1, 2} • Lomustina ¹ Midostaurin ¹ • Mitotano ¹ • Niraparib ¹ Panobinostat ^{1*} Procarbazina ¹ Rucaparibe ¹ Temozolomida (> 75 mg/m ² /d) ^{1, 2, 3, 3} • Trifluridina / tipiracil ^{1, 2} Vinorelbina ^{2, 3} •	Abemaciclibe ¹ Afatinib ^{1, 2, 3} • Alectinib ^{1, 2} • Axitinib ^{1, 2, 3} • Bexaroteno ¹ Brigatinibe ¹ Bosutinibe ^{1*} Bussulfano (<4 mg / d) ¹ • Cabozantinib ^{1*} Capecitabina ^{1, 2, 3, 4} • Cobimetinibe ^{1, 2} • Ciclofosfamida (<100 mg/m ² /d) ¹ • Dasatinibe ^{1, 2, 3} • Dabrafenib ^{1, 2, 3} • Everolimus ^{1, 2, 3} • Fludarabina ^{1, 2, 3, 4} • Ibrutinibe ^{1, 2, 3} • Idelalisib ^{1, 2, 3} Olaparibe ^{2, 3***} • Ixazomibe ^{1, 2} • Lapatinibe ^{1, 2, 3} • Lenalidomida ^{1, 2, 3} Mercaptopurina ¹ Nilotinibe ^{1, 2, 3} • Neratinib ¹ Osimertinibe ^{1, 2} • Palbociclibe ^{1, 2} • Pazopanib ^{1, 2, 3} •	Bussulfano ² • Clorambucil ^{2, 3, 4} • Erlotinib ^{2, 3} • Gefitinib ^{2, 3, 4} • Hidroxiureia ^{2, 3, 4} • Melfalano ^{2, 3} • Metotrexato ^{2, 3, 4} • Pomalidomida ^{2, 3} Ruxolitinibe ^{2, 3} • Sorafenibe ^{2, 3} • 6-Thioguanina ^{2, 3} • Vemurafenib ^{2, 3} • Vismodegibe ^{2, 3} • Mostarda de L- fenilalanina

N 2018,² ASCO,³ MASCC/ESMO,⁴ SEOM; * classificado como risco baixo pelo NCCN; ** classificado como risco moderado pelo NCCN; *** classificado como risco moderado pelo NCCN e pelo SEOM; • registrados na ANVISA

Tabela 3: Profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico

Diretrizes	Antagonistas de serotonina	Antagonistas de NK-1	Dexam.	Olanzap.	BZDP	Canab.
ASCO	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA, PALONOSETRONA, TROPISETRONA OU RAMOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/ PALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
NCCN Opção A	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA OU PALONOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/P ALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
Opção B	PALONOSETRONA					
Opção C	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA OU PALONOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/ PALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
MASCC/ ESMO		APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA OU ROLAPITANTO		EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA ALTAMENTE EMETOGÊNICA NÃO-AC OU MULHERES COM CÂNCER DE MAMA TRATADAS COM AC		
SEOM Opção A		APREPITANTO OU FOSAPREPITANTO				
Opção B	NEPA					
Opção C	PALONOSETRONA					

AC – Antraciclinas + ciclofosfamida; NEPA – Netupitanto + Palonosetrona

NK-1. NCCN indica ainda a olanzapina como opção de inclusão no esquema duplo anteriormente citado e SEOM tanto no esquema duplo como no triplice.

Para náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com poder emetogênico moderado. Todas as diretrizes recomendam o uso de dexametasona como agente único nos dias 2 e 3. A NCCN apresenta o uso de um antagonista de serotonina como alternativa a tal medicamento.

SEOM também cita os antagonistas de serotonina como opção, mas em conjunto com a olanzapina. Com exceção da ASCO, todos indicam, caso tenha sido utilizado no primeiro dia, a manutenção do aprepitanto. Porém, tal recomendação é feita em conjunto a outros medicamentos, que diferenciam de acordo com cada diretriz.

Como recomendação para profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos



com baixo poder emetogênico, novamente a dexametasona como agente único aparece em todas as diretrizes. O uso de um antagonista de serotonina também é uma opção comum a todos. Com exceção da ASCO, todas as outras diretrizes apresentam como alternativa o uso de um antagonista de dopamina. Por fim, apenas a NCCN expõe a possibilidade de acrescentar um benzodiazepínico a todas as suas opções apresentadas.

Para a profilaxia de náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com baixo poder emetogênico e as terapias antineoplásicas de mínimo risco emético, todas as diretrizes têm um consenso. Recomenda-se que não seja administrado nenhum antiemético em ambos os casos.

Para as *Breakthrough* náuseas e vômitos, as quatro diretrizes recomendam a olanzapina. Benzodiazepínicos e antagonistas de dopamina são apresentados como opções por todas as diretrizes, com exceção de MASCC/ESMO. Os canabinóides são recomendados por ASCO e NCCN, entretanto pela pesquisa ficou claro que estes ainda necessitam ser mais satisfatoriamente estudados.

4 DISCUSSÃO

No Brasil, encontram-se fármacos das principais classes para o tratamento de NVIA registrados. Estes estão disponíveis principalmente na forma farmacêutica parenteral, seguida dos sólidos orais e menos frequentemente, na forma transdérmica. Dessa forma, embora não tenha sido identificada a publicação de nenhuma diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras, existem recursos compatíveis com as recomendações das diretrizes internacionais para uma abordagem adequada das NVIA.

Em relação aos antagonistas da serotonina (5-HT₃), os principais fármacos registrados na Anvisa são ondansetrona, granisetrona, tropisetrona e palonosetrona. A ondansetrona é o fármaco

mais antigo da classe, incorporado à prática da prevenção da NVIA desde 1991, quando foi aprovado pela Food & Drug Administration (FDA). Ganhou espaço no mercado por apresentar, associado à dexametasona, efetividade e segurança superiores à metoclopramida, muito utilizada anteriormente (NAVARI; AAPRO, 2016).

O segundo antagonista da serotonina aprovado pela FDA como profilaxia de NVIA foi a granisetrona, em 1997. Estudos realizados demonstram que tal medicamento e a ondansetrona apresentam eficácia similares quando avaliados em monoterapia e em combinação com a dexametasona (NAVARI *et al*, 2016). Também apresentam perfil de segurança semelhante. Ambos são bem tolerados e apresentam como reações adversas mais comuns cefaleia e constipação.

A palonosetrona foi aprovada pelo FDA em 2003 como o primeiro antiemético para prevenção de vômitos agudos e tardios (HESKET, 2008 e WARR, 2008). Este fármaco, considerado de segunda geração, possui maior afinidade com os receptores 5-HT₃ e tem um tempo de meia-vida maior em comparação com os outros antagonistas 5-HT₃, resultando em uma maior taxa de prevenção da NVIA (NAVARI, 2009). Por outro lado, embora as reações adversas apresentadas sejam semelhantes, ocorrem de maneira mais frequente.

Os fármacos mais recentes da classe, rolapitanto e netupitanto associado à palonosetrona, foram aprovados em 2015. O netupitanto tem uma meia-vida maior que os anteriores (90 horas), alta afinidade de ligação e permite a administração de menores doses de dexametasona. O rolapitanto apresenta também meia-vida longa, de 180 horas. Dessa forma, levam a uma melhora substancial na profilaxia de emese induzida por antineoplásicos, especialmente durante a fase tardia (NAVARI; AAPRO, 2016).

Em 2017, a olanzapina foi incorporada às diretrizes antieméticas da NCCN. Estudos mostraram que o fármaco, em combinação com um antagonista



dos receptores 5-HT₃ e dexametasona, é eficaz no controle da emese induzida por antineoplásicos, tanto aguda quanto tardia, em pacientes que estão sendo tratados com drogas altamente ou moderadamente emetogênicas. Apresenta efetividade semelhante ao aprepitanto quando ambos estão em combinação com palonosetrona e dexametasona (NAVARI *et al*, 2016).

Quanto aos medicamentos adjuvantes, no Brasil, apenas os benzodiazepínicos estão disponíveis. Ainda há poucos estudos sobre o uso de canabinóides para profilaxia de NVIA e existe grande rigor relacionado ao uso desses fármacos no país. Além disso, o mecanismo antiemético dos benzodiazepínicos está relacionado com efeitos de sedação, redução de ansiedade e de depressão do centro do vômito e os canabinóides apresentam efeitos como taquicardia, alterações no humor (riso fácil) e na retirada brusca, a síndrome de abstinência, tornando seu uso ainda mais delicado e exigindo novos estudos (BECKER; NARDIN, 2011).

Em geral, as diretrizes internacionais analisadas no presente estudo, fazem recomendações semelhantes. A maior atualização e concordância é o uso do esquema quádruplo para a profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos de alto poder emetogênico. Trata-se da incorporação da olanzapina no esquema de um antagonista de serotonina, um antagonista NK-1 e dexametasona.

A NCCN incluiu pela primeira vez a olanzapina em suas recomendações como parte de sua atualização anterior em 2017. O esquema de quatro fármacos mostrou maior efetividade para a profilaxia de NVIA tanto aguda quanto tardia (NAVARI *et al*, 2016). Essa atualização ocorreu após as diretrizes MASCC/ESMO já terem sido atualizadas, recomendando também a olanzapina para as *Breakthrough* náuseas.

Quanto ao uso da dexametasona, é importante ressaltar que a recomendação das diretrizes

internacionais é por, no máximo, três ou quatro dias após a terapia antineoplásica. O uso do corticoesteroide é importante, além da atividade antiemetogênica, para evitar efeitos indesejáveis, como insônia, indigestão, agitação e acne (VARDY *et al*, 2006). Porém, seu uso prolongado pode causar imunossupressão, efeitos endocrinológicos (tendência à hiperglicemia, diabetes, Síndrome de Cushing, insuficiência aguda da suprarrenal), osteoporose, intolerância gástrica e diversos outros efeitos (PEREIRA *et al*, 2007).

Devido à falta de estudos e literatura complementares, as quatro diretrizes interacionais não recomendam antieméticos para a profilaxia de náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com baixo poder emetogênico. Da mesma forma, os antieméticos não são recomendados para esquemas de risco emético mínimos. Essa falta de evidência para o manejo da NVIA nesses cenários de risco baixo e mínimo indica uma área potencial de pesquisas futuras.

Quanto à classificação do risco emético dos antineoplásicos, nota-se que os fármacos que se enquadram em uma categoria de baixo risco incluem anticorpos monoclonais (como cetuximab, panitumumab, pertuzumab, ipilimumab, atezolizumab, bevacizumab, trastuzumab, nivolumab e pembrolizumab). São fármacos mais recentes, desenvolvidos a partir de novos estudos, com intuito de trazer para o mercado fármacos menos nocivos ao paciente. É importante ressaltar também que se deve avaliar o risco emetogênico não apenas dos fármacos isolados como também dos esquemas antineoplásicos. Isso porque, quando utilizados em combinação, formando diferentes esquemas, os antineoplásicos podem estar associados a diferentes riscos emetogênicos.

Dessa forma, não havendo diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras para profilaxia de NVIA, seria interessante, utilizar as diretrizes



internacionais disponíveis para a incorporação de novos fármacos nos serviços de saúde particulares e também no SUS, tendo o cuidado baseado em evidência como referencial. Visando, assim, maior bem-estar e conseqüentemente, adesão dos pacientes ao tratamento do câncer e trazendo também novas opções de fármacos e esquemas terapêuticos com melhor custo-benefício, buscando melhor utilização dos recursos de um sistema de saúde público.

O presente trabalho reafirma a importância de um tratamento adequado das náuseas e vômitos induzidos pela terapia antineoplásica, visando a qualidade de vida do paciente oncológico e sua adesão ao tratamento. Realiza análise ampla das diretrizes internacionais das NVIA disponíveis e extrai e unifica as informações, expondo as classificações de risco emetogênico dos antineoplásicos e os esquemas de tratamento de forma direcionada. Além de trazer a informação dos medicamentos envolvidos nos esquemas que estão registrados na Anvisa Dessa forma, contribui com os serviços de atenção oncológica, consistindo em fonte de estudo para a seleção adequada dos antieméticos, fundamentados em evidências práticas e nas diretrizes internacionais e considerando a disponibilidade no Brasil.

5 CONCLUSÃO

As recomendações fornecidas pela ASCO, NCCN, e MASCC / ESMO têm um grau de concordância alto e representam direcionamento adequado para os serviços de oncologia realizarem seleção de seus esquemas antieméticos. Os esquemas de risco emético baixo (êmetose tardia) e mínimo são potenciais áreas de pesquisas futuras por ainda não possuírem recomendações específicas.

Os medicamentos adjuvantes como os benzodiazepínicos e os canabinóides demandam também novas pesquisas quanto ao manejo de

náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos para efetiva incorporação nos serviços de saúde. No Brasil, estão disponíveis fármacos representantes das principais classes terapêuticas preconizadas para a profilaxia da NVIA. Dessa forma, existem recursos satisfatórios para realizar abordagem apropriada das NVIA baseada nas diretrizes internacionais.

REFERÊNCIAS

ANVISA: DCB – Denominações Comuns Brasileiras. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/denominacao-comum-brasileira>> Consultado em fevereiro de 2019.

ANVISA: Consulta a produtos registrados - medicamentos. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>> Consultado em fevereiro de 2019.

AZEVEDO, G.; NORONHA, P.; ALMEIDA, M. A SITUAÇÃO DO CÂNCER NO BRASIL. Ministério da Saúde, 2006.

BECKER, J.; NARDIN, J.M. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo, 2 (3): 18-22, 2011.

BERTOLAZZI, S.C.; LANZA, M.V.C.; BITENCOURT, E.C.; CANILLE, R.M.S.; OLIVEIRA, K.A.; FERNANDEZ, F.L.C. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. Arq. Ciênc. Saúde, 22 (3): 84-90, 2015

ETTINGER, D.S.; BERGER, M.J.; ASTON, J.; BARBOUR, S.; BERGSBARKEN, J.; BIERMAN, P.J. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2 (15): 883-893, 2017.

FRANCISCO, M.R.F. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Onconews, 2 (6): 12-16, 2008.

GOZZO, T.O.; SOUZA, S.G.; MOYSÉS, A.M.B.; PANOBIANCO, M.S.; ALMEIDA, A.M. Ocorrência e manejo de náusea e vômito no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. Revista Gaúcha de Enfermagem, 35 (3): 117-123, 2014.

HESKETH, P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N. Engl. J. Med: 358: 2482-2494, 2008.

INCA: INCIDÊNCIA DO CÂNCER NO BRASIL: ESTIMATIVA 2018. Disponível em:



<<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>> Consultado em fevereiro de 2019.

LAU, T.; YIP, C.; YEO, W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. *Curr Oncol Rep*, 18 (2): 1-8, 2016.

NAVARI, R.M. Antiemetic Control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*, 10 (4): 629-644, 2009.

NAVARI, R.; AAPRO, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*, 374: 1356-67, 2016.

NAVARI, R.; QIN, R.; RUDDY, K.J.; LIU, H.; POWELL, S.F.; BAJAJ, M.; DIETRICH, L.; BIGGS, D.; LOPRINZI, C.L.; Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 375: 134-142, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094> Acesso em fevereiro de 2019.

PÁDUA, C.A. Aspectos conceituais e abordagens metodológicas em farmacoepidemiologia. In: Acurcio FA (org). *Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*. Belo Horizonte: Coopmed; 75-112, 2013.

PANIS, C.; KAWASAKI, A.C.B.; PASCOTTO, C.R.; JUSTINA, E.Y.D.; VICENTINI, G.E.; LUCIO, L.C.; PRATES, R.T.C. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. *Publicação Oficial do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert*

Einstein, 16: 1-7, 2018.

PEREIRA, A.L.; BOLZANI, F.; STEFANI, M.; CHARLÍN, R. Systemic corticosteroids: A review. *Med Cutan Iber Lat Am*, 35 (1): 35-50, 2007.

VARDY, J.; CHIEW, K.S.; GALICA, J.; POND, G.R.; TANNOCK, I.F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 94: 1011-1015, 2006.

WARR, D.G. Chemotherapy and cancer - related nausea and vomiting. *Current Oncology*, 15 (1): 1-9, 2008.

WHO COLLABORATING CENTER FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH: ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS A04A. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A04A> Consultado em fevereiro de 2019.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONSIDERAÇÕES

O presente artigo foi construído e baseado em Monografia de Conclusão de Curso, para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, apresentada ao Colegiado de Coordenação Didática do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e aprovado em 21 de maio de 2019.



Contribuições de monitoramento da farmacoterapia com peginterferon e ribavirina em um paciente com hepatite C crônica

Contributions of peginterferon and ribavirin pharmacotherapy monitoring in a chronic hepatitis C patient

***SANTOS-ROCHA, J.B.S.¹; BUENO, F.²**

¹Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

²Farmacêutica, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brasil.

Autor correspondente: *Jaqueline Rocha Borges dos Santos.

Endereço: Rodovia BR 465, Km 07, s/n – Centro Integrado de Ciências da Saúde (CICS), sala 7, Zona Rural, Seropédica - RJ, 23890-000

Email: jaqueroc.jr@gmail.com | Telefone: (21) 99763-9618

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-5>

Recebido em 06/11/2019; Aceito em 07/08/2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: O tratamento da hepatite C através da terapia combinada com peginterferon e ribavirina visa interromper a progressão da doença inibindo a replicação viral. Devido à eficácia terapêutica combinada com reações adversas, esses medicamentos denotam indicações e contra-indicações específicas. **OBJETIVO:** O objetivo do presente estudo foi acompanhar a resposta virológica apresentada por um paciente com diagnóstico de hepatite C em estágio inicial, monitorando a farmacoterapia e as reações adversas. **MÉTODO:** O estudo consistiu em estudo descritivo e qualitativo de um paciente, no qual foram analisados por 11 meses exames laboratoriais, medicamentos prescritos por médicos, relatórios fornecidos pelo paciente sobre os sintomas apresentados e a descrição da evolução da doença. Análise de um mês antes do início do tratamento e um mês após a conclusão do tratamento também foi considerada para contagem de leucócitos, plaquetas, quantificação de hemoglobina e TSH. A massa corporal do paciente foi monitorada antes, durante e oito meses após o tratamento. **RESULTADOS:** Foram observadas reações adversas hematológicas e endócrinas moderadas, como: leucopenia, diminuição da contagem de plaquetas, hipohemoglobinemia, diminuição da função tireoidiana e perda de peso. **DISCUSSÃO:** Embora reações adversas tenham sido identificadas, a resposta virológica sustentada foi alcançada durante o tratamento, comprovando eficácia terapêutica. Esse fato foi possível devido ao monitoramento do paciente, reajuste da dose e acompanhamento clínico durante 11 meses de tratamento. Enfatizamos a necessidade de acompanhamento para analisar a relação benefício/risco da farmacoterapia, adesão ao tratamento e garantia de segurança ao paciente.

Palavras-chave: Hepatite C. Ribavirina. Peginterferon. Terapia medicamentosa. Efeitos colaterais relacionados a medicamentos e reações adversas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Treatment for hepatitis C through peginterferon and ribavirin combination therapy aims to halt disease progression by inhibiting viral replication. Due to their therapeutic efficacy combined with adverse reactions, these drugs denote specific indications and contraindications. **OBJECTIVE:** The objective of the present study was to follow up the virological response presented by a patient diagnosed with early stage hepatitis C by monitoring pharmacotherapy and adverse reactions. **METHOD:** The study consisted in descriptive and qualitative study of a patient, in which laboratory tests, prescriptions of medications prescribed by physicians, reports provided by the patient about the symptoms presented and the description of the evolution of the disease were analyzed for 11 months. An analysis of one month prior to treatment initiation and one month after treatment completion was also considered for leukocyte count,



platelets, hemoglobin quantification and TSH. Patient's body mass was monitored before, during and eight months after treatment. **RESULTS:** Moderate haematological and endocrine adverse reactions such as leukopenia, decreased platelet count, hypohemoglobinemia, decreased thyroid function and weight loss were observed. **DISCUSSION:** Although adverse reactions have been identified, sustained virological response was achieved during treatment, proving therapeutic efficacy. This fact was possible due to patient monitoring, dose readjustment and clinical follow-up over 11 months of treatment. We emphasize the need for follow-up to analyze the drug benefit / risk ratio, treatment adherence and patient safety assurance.

Keywords: Hepatitis C. Ribavirin. Peginterferon. Drug therapy. Drug-related side effects and adverse reactions.

INTRODUCTION

There are an estimated 71 million people worldwide chronically infected with the hepatitis C virus (HCV). In Brazil 2.5% to 4.9% of the population is infected. However, around the world just 7% had started the effective treatment in 2015 (WHO, 2017). Hepatitis C is considered the leading cause of liver disease and liver transplantation in the United States, and may progress to cirrhosis (20% to 40% of cases) and hepatocellular carcinoma (2.5% of cases) (ACRAS *et al.*, 2004; DOYLE *et al.*, 2012; EASL, 2017).

The risk factors strongly associated with infection are: injection drug use (WILLIAMS *et al.*, 2011; SOUTO *et al.*, 2012) blood transfusion prior to the introduction of the research of anti-HCV in blood donors, to a lesser extent, puncture accident (ALVES *et al.*, 2003) and sexual transmission. Among this ways for hepatitis C transmission, the possibility of sexual transmission have to be emphasized because of the contamination rates of sexual partner that varies from 6 to 10% (STRAUSS, 2001; EASL, 2017).

Other forms of contamination are the medical and dental procedures so as acupuncturist or tattoo. Therefore, any sharp or piercing can be vehicle transmitter of the virus from one person to another, such as the manicure pliers, the blade of the barber or even tooth brush, shared by the spouse or children. In cases where departs the hypothesis of blood transfusion or use of illicit drugs, there was a significant

percentage of patients with prior surgery and/or prior consultations of urgency in ready-aid or the hypothesis confirmed medical contamination during the surgical procedure (RODRIGUES NETO *et al.*, 2012).

One of the notable features of the HCV is the ability to evade the immune system of the infected host. Viraemia persists in 85% -90% of the infected individuals, approximately 70% of whom develop some degree of chronic liver injury and the potential to progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The exact time course of hepatitis C remains unknown, due to the difficulty of defining the beginning of the infection and the multiplicity of co-factors able to influence its progression. Differences in the evolution of chronic infection of each patient must be related to viral and host factors. Such variables could lead to heterogeneous clinical evolution of the disease, as slow progression or even absence of it (VASCONCELOS *et al.*, 2006).

Detection of anti-HCV antibodies can be initially by methods of high sensitivity (100%) and specificity (99.84%), by the enzyme immune assay (ELISA) and microparticle enzyme immune assay (half), which employ synthetic peptides of HCV. Subsequently, the results obtained must be confirmed by methods of high specificity, like recombinant immunoblot assay (RIBA) or Western Blot (WB) so as the viral ARN detection by polymerase chain reaction (PCR) and qualitative and quantitative techniques of



deoxyribonucleic acid (DNA) -branched (routines). The RIBA has the inconvenience of presenting about 10% to 20% of indeterminate or inconclusive results (PALTANIN, REICHE, 2002).

The use of interferon is currently the only approved therapeutic modality by the FDA (Food and Drug Administration) for the treatment of hepatitis C, whether through its use in the form of monotherapy (interferon alpha or peginterferon) or associated with drugs such as ribavirin. By the end of the 90's was intensified in Brazil the association between interferon and ribavirin in treatment of chronic HCV infection, including free distribution of medication in certain regions of the country (ÁVILA *et al.*, 2006; ALMEIDA *et al.*, 2009).

The interferons belong to the superfamily of cytokines. Such molecules modulate the activity of many components of the immune system, increasing the body's ability to fight infectious agents. They are classified into alpha, beta and gamma, according to their amino acid sequence. Interferon-alpha is produced by monocytes and B cells in response to viruses and antigenic stimuli. The recombinant interferon is produced by recombinant ADN techniques in *Escherichia coli*. Two forms of recombinant interferon-alpha are commercially available and differ by a single amino acid at position 23: lysine in interferon-alpha-2A and arginine in interferon-alpha-2B.

Pegylated interferon or peginterferon is a form of interferon that has a prolonged action (more than 8 hours with conventional interferon because it has been modified by the addition of a polyethylene glycol molecule. Its administration is weekly and when compared with conventional interferon, the results of the therapy are superior. For this reason, and because conventional interferon needs to be administered subcutaneously 3 times, its use is less and less. Therefore, this characteristic is considered

beneficial for pharmacotherapeutic adherence in a patient with hepatitis C, since the treatment is long. The ribavirin is a synthetic nucleoside analog (guanosine). Selectively inhibits the synthesis of ADN, ARN and viral proteins in infected host cells and improves the immune response mediated by cytokine against viruses, more specifically interleukin 2 (IL-2), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interferon-gamma by CD4 and CD8 T lymphocytes. This drug also has a long half-life, allowing the association with pegylated interferon, as well as therapeutic convenience (CAVALCANTI, PARANÁ, 2006; BIDELE *et al.*, 2016; SATOH *et al.*, 2017).

It is worth recalling that in 1990s, interferons alpha-2 were used in the treatment of HCV and in the next decade HCV therapy was based on pegylated interferon alpha-2 in combination with ribavirin, because the monotherapy in the before decade showed rapidly developing viral resistance (ZAJAC *et al.*, 2019).

Although we have already approved other treatments since 2011, treatment monitoring in the past decade allows us to know the safety and efficacy of peginterferon associated with ribavirin, signaling the maintenance of this treatment in clinical protocol today, for children aged 3 to 11 years (BRASIL, 2019); as well as enabled the knowledge of new therapeutic strategies.

The present work aims to identify the therapeutic response to hepatitis C with peginterferon and ribavirin, performing therapeutic monitoring in a patient. In addition, was discussed the adverse reactions profile in a patient diagnosed at the initial stage of the disease and under treatment.

METHODS

The work consisted of descriptive and qualitative study of a case, in which the laboratory examinations carried through by the patient, the medical

prescriptions, the experiences supplied by the patient on the symptoms presented for the illness and the description of the evolution of it have been analyzed, comparing with existing literature. The patient received a "Term from Free and Clarified Assent", with clarifying character regarding to be carried through research. After the clarification of the objective of the research and fulfilling of the "Term of Free and Clarified Assent", as well as approval for the Committee of Ethics (protocol n.º 161568/2007) at the *Universidade Nove de Julho*, the work had beginning.

The pharmacotherapeutic monitoring plan consisted in knowledge about biochemical patient data before and during the established treatment. We considered the body weight patient during and after the treatment. All monitoring lasted nineteen months to the body weight and twenty months to the biochemical data. The month zero consisted in pre-treatment to identify the biochemical data about: hemoglobin dosage, thyroid stimulating hormone (TSH) quantification, leukocyte and platelet count. The patient was not submitted to the leukocyte count in the month two; platelet count in the months two, seven and eight; hemoglobin dosage in the months two and seven; TSH quantification in the months two, five, seven and eight. The treatment was established with subcutaneous peginterferon and oral ribavirin during eleven months. The prescribed

pharmacotherapy was 2 oral pills of ribavirin 250 mg every 12 hours associated with subcutaneous peginterferon alpha 2B once a week (see Table I). The viral load (U/mL) was quantified by qPCR at the beginning and end of the treatment. Adverse reactions reported by the patient were noted, some of which hematological and endocrine in nature were monitored by biochemical analysis.

RESULTS

The result of the quantitative PCR for HCV presented initial viral load of 17.475 UI/ml and genomically classified as 1B (as demonstrated in Figure 1). It was requested a liver biopsy (left lobe) in which the macroscopic examination consisted of a phylliform fragment, measuring 1.6 cm of length and 0.1 cm of diameter, constituted by elastic-brown tissue. The liver presented conserved aspect and architecture, with absence of any signal of portal hypertension, being diagnosed chronic hepatitis for "C" virus with the following characteristics: structural alterations with portal fibrosis, slightly density of the portal inflammatory infiltrate periportal, activity with

Table I. Dosage of pegylated interferon prescription. Pegylated interferon dose and volume of administration on every time-point during the treatment.

Month of treatment	Pegylated interferon alfa 2B (1.5 µg/kg)	Volume (mL)
1°	100	0.52
2°	100	0.51
3°	100	0.52
4° to 6°	80	0.65
7°	80	0.64
8° and 9°	80	0.60
10°	80	0.62
11°	80	0.60

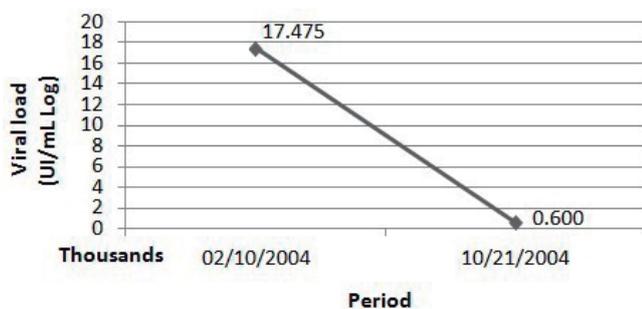


FIGURE 1. Viral load reduction after 8 months of treatment with pegylated interferon and ribavirin. The viral load (U/mL) in thousands, was quantified by qPCR at the beginning and end of the pegylated interferon and ribavirin treatment.

slight necroses in “bag-bits” format in small areas, parenchymatic activity with slight hepatocyte necroses in several sites, etiological markers like steatosis and lymphoid aggregates.

The adverse reactions, described by the patient and verified through laboratory exams, upon the alpha ribavirin and peginterferon 2B use were described in Table II.

Table II. Adverse effects during pegylated interferon and ribavirin treatments.

DRUGS	ADVERSE EFFECTS
Pegylated interferon alfa 2B	Flu symptoms: fever, myalgia and headache.
	Gastrointestinal disorders: nausea and diarrhea.
	Neuropsychiatric symptoms: tiredness, irritability and depression.
	Myelossuppression
	dose-dependent: neutropenia, thrombocytopenia and mild anemia.
	Endocrine disorders: mild hypothyroidism.
Ribavirin	Dermatological disorders: hair loss, skin rash and psoriasis.
	Dose-dependent hemolytic anemia.
	Nonspecific effects: fadigue, headache, insomnia, depression, coughing.

Throughout the treatment, it was possible to detect through accompaniment examinations hematological alterations like leukopenia (see Figure 2), decreased platelet count (see Figure 3), discrete anemia (see Figure 4) as well as TSH levels reduction (see Figure 5). Body weight was also monitored (to see Figure 6), demonstrating a reduction body weight during the treatment.

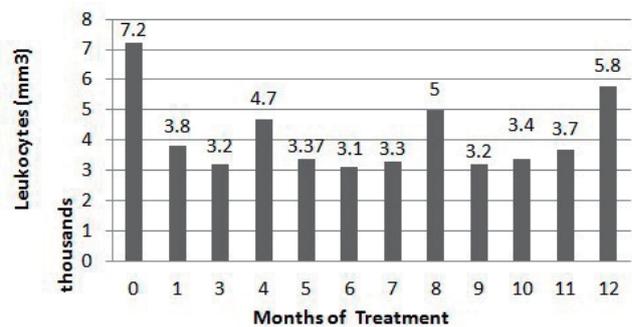


FIGURE 2. Evaluation of leukopenia during pegylated interferon and ribavirin treatment. Leukocytes count (leukocytes/mm³) in thousands, were determined in each month of treatment; initial (before treatment) leukocytes count is represented by month 0. The reference minimum value is 4, 000 leukocytes per mm³.

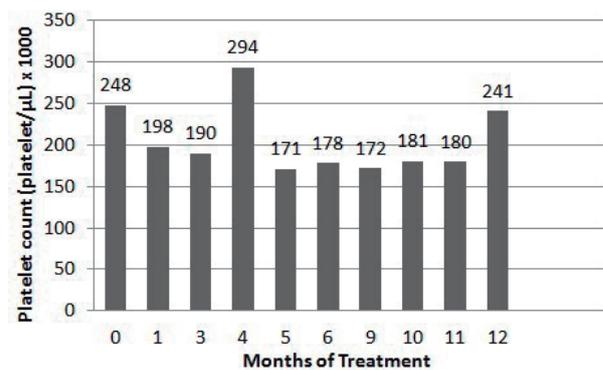


FIGURE 3. Evaluation of platelet count during pegylated interferon and ribavirin treatment. Platelet count (platelet/μL) (in thousands) were determined in each month of treatment; initial (before treatment) platelet count is represented by month 0. The reference minimum value is 140, 000 platelet/μL.

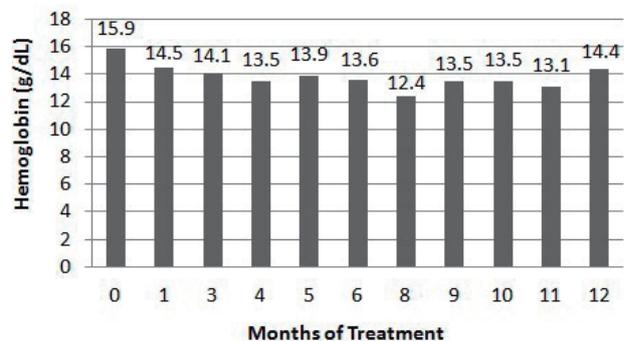


FIGURE 4. Evaluation of hemoglobin during pegylated interferon and ribavirin treatment. Hemoglobin (g/dL) was determined monthly with month 0 as the hemoglobin dosage pre-treatment. The reference minimum value is 13.5g of hemoglobin per dL.

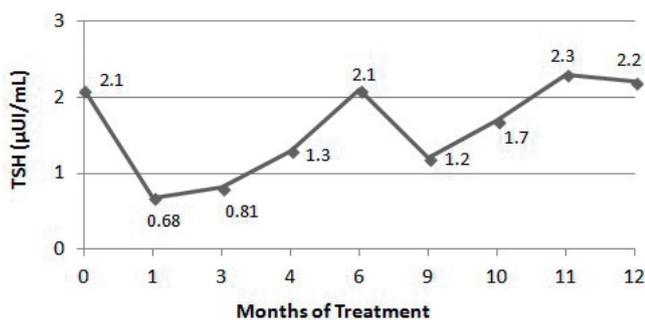


FIGURE 5. Evaluation of thyroid gland function during pegylated interferon and ribavirin treatment. Thyroid gland function was evaluated by TSH quantification ($\mu\text{U}/\text{mL}$) monthly during the treatment. Reference value 0.3 to $4.20\mu\text{U}/\text{mL}$.

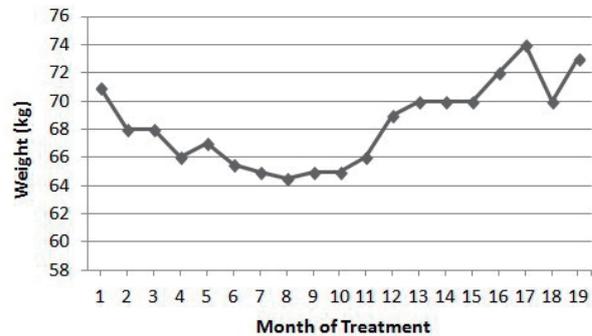


FIGURE 6. Body weight monitoring during pegylated interferon and ribavirin treatment. Patient weight was monitored until 8 months after the end of the drugs treatment (11th month).

DISCUSSION

In this clinical case was detected the 1b viral genotype. Excellent virological response was gotten after 5 months of the beginning of the therapy with peginterferon and ribavirin with complete response after the ending of the treatment, that is, the evaluation as soon as the treatment ends was defined as ARN-HCV negativation. According to Strauss (2001) the maintained response represents the maintenance of complete response during a more than 6 months period after the interruption the treatment. Because of the medical habit, it was carried out the 6-month period accompaniment of the viral load of the patient until the end of the treatment 3 years after, where the patient did not present viral return in this period, and the sustained response was achieved. These data are not corroborated by the literature, where, taking into account the genotype, the most frequent of them - 1b, is admittedly that one with worse therapeutically response. The initial studies associated the 1b genotype with more frequent evolution for cirrhosis and hepatocarcinoma. The 1b genotype was associated with advanced age patients, with long lasting infected patients or in the patients with illness acquired for blood transfusion (KRYCZKA *et al.*, 2001; ACERO FERNANDÉZ *et al.*, 2018). However,

in the presented case, the viral infection by the 1b genotype is excluded from the cited associations, because according with the medical diagnosis, the initial viral load of the patient signaled a recent infection and the patient do not participate of transfusion proceedings and presented an optimal virological response.

Weekly administration of peginterferon 2B alpha prescribed coincides with the described one in literature, because the new developed form of interferon, called pegylated interferon or peginterferon, consists of the addition of a polyethylene glycol molecule to the interferon molecular structure. Because of its bigger structure, interferon it is more hardly metabolized, allowing its sanguineous dosages remain high for longer time periods. The biological activity of interferon remains qualitatively unchanged and its administration, instead of three times per week, starts to be weekly (ÁVILA *et al.*, 2006).

The attainment of the viral response after the 20th week of treatment, with reduction of the initial viral load of 17.475 UI/mL to < 600 UI/mL shows a striking amelioration after the treatment of chronicle hepatitis C with the combination of peginterferon alpha 2B and ribavirin. Studies had demonstrated, with the



isolated use of interferon, effectiveness in about 50% of the cases, percentages that must increase with the combination of interferon and ribavirin (STRAUSS, 2001; FELD *et al.*, 2007; KEAM, CVETKOVIĆ, 2008). However it must be detached that in the conventional administration of interferon, occurrence of great fluctuations in the serum concentrations exists, resulting in peak/valley ratio (ratio between the maximum and minimum concentration) infinite. There are periods where the medicine is not in the circulation; therefore, the viral suppression is not kept, being able to occur the turn back of the original viral concentration (BAILON *et al.*, 2001). This fact is not observed in the use of peginterferon, because once in the circulation, it is predominantly distributed in the sanguineous current and the interstitial fluid, but not on the tissues, mainly in perfused organs like the liver. The concentration equilibrium is maintained during the whole administration period that must be of 48 weeks (REDDY *et al.*, 2001). We highlight then the high therapeutic effectiveness of peginterferon in relation to the therapy with conventional interferon, assuming that the presented data confirm the described in the literature, in which is an increase of the effectiveness of the combined interferon and ribavirin treatment, being that the effectiveness still can be bigger when if uses the new form of interferon, peginterferon (BEZERRA, OLIVEIRA, 2007).

The therapy positive effect is usually accompanied with adverse effects (KOSTIĆ *et al.*, 2012; MINAMI *et al.*, 2013). A series of adverse events was associated with the use of peginterferon and ribavirin, in which peginterferon presented, separately, greater adverse effect. Interferon leads to adversereactions in many organs (DONNELLY *et al.*, 2011). The flu symptoms, like fever, myalgia (PREDESCU *et al.*, 2012), migraine and gastrointestinal alterations like nauseas and diarrhea had been more intense in the first doses of the medication, being mitigated throughout the treatment. However, as described in the literature

(KOSTIĆ *et al.*, 2012) these symptoms disappear after the suspension of the medication.

It is well known that leukocytes are the defense of the organism against infectious agents and strange substances, to defend the body adequately, and an enough amount of leukocytes must stimulate the appropriate immunological responses. The reduction of white globules can be related with viral infection, however the use of some medicines can lead to the fall of leukocytes. In this study, it was possible to perceive that the adverse effect of myelosuppression for the use of the peginterferon provoked the leucopenia, therefore was notable the fall of the number of leukocytes after the beginning of the treatment. There is also the association fever with leukopenia presented by the patient, since some of the leukocytes are involved in small inflammatory processes.

Another adverse reaction related to the peginterferon was the reduction of the number of platelets after the beginning of the treatment. According to Vasconcelos (2006) in patients with chronic hepatic illness and portal hypertension, the plateletopenia is in part debt of the splenic kidnapping of the platelets. The low level of thrombopoietin produced by the liver is another responsible factor for such finding.

The clinical studies had contributed to confirm the hypothesis that the main collateral effect of ribavirin is the hemolytic anemia that develops in the first weeks of the drug administration (SAITO *et al.*, 2006; KRISHNAN, DIXIT, 2011; MOLINA-CUADRADO *et al.*, 2018). According to Jarvis and collaborators (1998), this is debt to the greater permanence of the drug in the erythrocytes; because of the absence of nucleus in these cells they become slow on the phosphorylation necessary for the drug elimination, conducting to extravascular hemolysis. Because of the dose-dependent nature of this adverse effect, according with the clinical case of the patient, it was



not necessary the suspension or reduction of the dose, because of the discrete anemia presented, that is, the hemoglobin levels had remained next to the value of reference. In accordance with Strauss (2001) and Rosa (2011), it is necessary the readjustment of the dose or its suspension in case that hemoglobin falls below of 10g%.

Because of its lymphotropism, the HCV can represent a stimulus for the immune system taking to a series of autoimmune illnesses like thyroiditis, condition also found during the alpha treatment with interferon (αIFN), therapy frequently used in hepatitis C (FAIS *et al.*, 2001; TRAN *et al.*, 2011; BARUT *et al.*, 2012). Several authors like Bianchi and collaborators (1991) and Green and collaborators (1977) suggest abnormalities of the thyroid function in association with hepatic illnesses in all the levels of the hypothalamus-hypophysis-thyroid axis, as well as in the transport and peripheral metabolism of thyroid hormones. In these cases there are a multiplicity of involved factors, amongst which, the type and degree of malnutrition and hepatic function with presence or not of inflammatory activity is a common one. Aftermath confirmed by other investigators like Chang and collaborators (2019), disturbs of the thyroid gland are common abnormalities in patients with chronicle hepatitis C, exactly before the beginning of the treatment with interferon. Between these disturbs, is the primary hypothyroidism in 3.1 to 5.5% of the patients, most of the time as resulted of autoimmune thyroiditis. On the present case we found positive association with the data of literature, however in this study we show that the patient presented a fall in TSH hormone, however, without reaching the minimum value of reference. The figure 5 shows that the fall of the hormone occurred after the beginning of the drug therapy. We can then associate this fact to the use of the peginterferon drug, therefore the patient presented normal values of TSH before the beginning of the treatment and, as observed in literature,

peginterferon use present a characteristic undesired endocrine reaction, like hypothyroidism.

Beyond the related described adverse reactions with the prescribed medicines, it also had the report of the appetite lack, not being possible to relate it with one of the used drugs, however this fact took to the loss of weight presented in figure 6, that it can be associated to the neuropsychiatric effects like depression (HASSAAN *et al.*, 2019), in which was a notable manner alteration of the patient. Kostić and collaborators (2012) also identified weight loss related with insomnia and irritability, considered later manifestations. No pharmacokinetic interaction between pegylated interferon and ribavirin was observed in the clinical studies in progress, in which peginterferon is used in combination with ribavirin (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2017).

Peginterferon has antiviral effect by inhibiting the viral proliferation and hindering the infection of non-infected so as by its antiproliferative action (NADAL *et al.*, 2003). It was described that the drug binds to specific cellular membrane receptors, inducing the activity of determined enzymes, inhibiting the cellular proliferation (KOROLKOVAS, FRANÇA, 2017). In this context, taking into account that this drug inhibits cellular proliferation, it affects too the division of the hair follicle, characterized for intense proliferative activity. In consequence produce the loss of hair, one of the adverse events stated by the patient.

The alpha interferons can affect the oxidative metabolic process reducing the activity of hepatic microsomal enzymes of cytochrome P450 (CYP450). There are evidences that ribavirin and interferon cause lower hepatic CYP2D6 and CYP3A4 activities during 1 month of the treatment. In consequence, the potential degree of interaction of ribavirin with the P450 enzymes is relevant (BECQUEMONT *et al.*, 2002).

The sustained response rate in this study was superior to the informed in literature, due to the worst



virologic responses for all the genetic variants of the virus is the 1b, the one presented in this work. The pathology did not involve for the hepatocarcinoma and cirrhosis scenario. Because of the complete response with the negativation of the HCV-ARN and a sustained response 3 years after the treatment, could be concluded that the combined peginterferon and ribavirin therapy is effective.

Currently, among the new direct action antivirals proposed for the treatment of hepatitis C, the following drugs are available on the Brazilian market with approval from Anvisa: sofosbuvir, a nucleotide analog that inhibits HCV polymerase; simeprevir, a protease inhibitor of second generation; daclatasvir, an inhibitor of non-structural protein 5A (NS5A) and the combination of ombitasvir viral targets, veruprevir, ritonavir and dasabuvir. Sofosbuvir today represents a treatment of choice associated with daclatasvir or ledipasvir in two therapeutic options in the current clinical protocol for hepatitis C with genotype 1b in adults. These drugs have better therapeutic comfort, as they are administered orally, in the form of tablets, once a day. In addition, sofosbuvir has a high genetic barrier to resistance viral and resistant variants of HCV. Given the above, it represents the main treatment today. However, peginterferon and ribavirin associated remain in use for children aged 3 to 11 years, subcutaneously once a week, for 48 weeks (SBI, SBH, 2016; BRASIL, 2019).

CONCLUSION

Finally, considering the high number of adverse reactions presented by the drugs, we strengthen the importance of the pharmacological accompaniment and the pharmaceutical attention in order to guarantee the adherence to the treatment and the clarification of that the success of the treatment lies in the continuing of it for the indicated period. The presented collateral effect must be notified so that makes possible the treatment, aiming at the welfare

of the patient, either carrying through maintenance of doses or inclusion of therapeutic measures that eliminate the inconveniences caused for the treatment.

REFERENCES

- ACRAS, R.N.; PEDROSO, M.L.A.; CAUM, L.C.; PISANI, J.C.; AMARANTE, H.M.B.S.; CARMES, E.R.A taxa de resposta sustentada da Hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo Brasileiro é semelhante a da literatura mundial. *Arq Gastroenterol.*, 41 (1) : 3-9, 2004.
- ACERO FERNANDÉZ, D.; FERRI IGLESIAS, M.J.; BUXÓ PUJOLRÁS, M.; LÓPEZ NUÑEZ, C.; SERRA MATAMALA, I.; QUERALT MOLÉS, X.; ALDEGUER MANTÉ, X. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain over the last 35 years. *Gastroenterol Hepatol.*, 41 (1) : 2-11, 2018.
- ALMEIDA, P.R.; MATTOS, A.A.; AMARAL, K.M.; FELTRIN, A.A.; ZAMIN, P.; TOVO, C.V.; PICON, P.D. Treatment of hepatitis C with peginterferon and ribavirin in a publichealth program. *Hepato-Gastroenterol.*, 56: 223-226, 2009.
- ALVES, A.V.; AZEVEDO, A.P.C.; PERIN, C.; RAMOS, G.Z.; BRANDÃO, A.B.M.; MATTOS, A.A.; ALMEIDA, P.R.L. Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C com interferon e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq. Gastroenterol.*, 40 (4) : 227-232, 2003.
- ÁVILA, M.P.; FREITAS, A.M.; ISAAC, D.L.C.; BASTOS, A.L.M.; PENA, R.V. Retinopatia em paciente portador de hepatite C tratado com interferon peguado e ribavirina: relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 69: 255-259, 2006.
- BAILON, P.; PALLERONI, A.; SCHAFFER, C.A. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon for the treatment of hepatitis C. *Bioconjugate Chem.*, 4: 539-551, 2001.
- BARUT, S.; GUNAL, O.; ERKORKMAZ, U.; YILDIZ, F. Thyroid dysfunction in Turkish patients with chronic hepatitis C receiving peginterferon plus ribavirin in the period of 2005-2010. *Braz. J. Infect. Dis.*, 16: 448-451, 2012.
- BECQUEMONT, L.; CHAZOUILLERES, O.; SERFATY, L.; POIRIER, J.M.; BROLY, F.; JAILLON, P.; POUPON, R.; FUNCK-BRENTANO, C. Effect of interferon alpha-ribavirin bitherapy on cytochrome P450 1A2 and 2D6 and N-acetyltransferase-2 activities in patients with chronic active hepatitis C. *Clin.*



Pharmacol. Ther., 71 (6) : 488-495, 2002.

BEZERRA, C.A.; OLIVEIRA, J.S. Comparação do interferon alfa convencional com o interferon alfa peguilado no tratamento de pacientes com hepatite C crônica. *ConScient Saúde*, 6 (1) : 19-28, 2007.

BIANCHI, G.P.; ZOLI, M.; MARCHESINI, G.; VOLTA, U.; VECHI, F.; LERVESE, T.; BONAZZI, C.; PISI, E. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. *Liver*, 11: 71-77, 1991.

BIDELL, M.R.; McLAUGHLIN, M.; FARAGON, J.; MORSE, C.; PATEL, N. Desirable characteristics of hepatitis C treatment regimens: a review of what we have and what we need. *Infect Dis Ther.*, 5 (3) : 299-312, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 68 p.

CAVALCANTI, D.; PARANÁ, R. Manifestações extra-hepáticas da infecção pelo vírus da hepatite C. *Gaz. Méd.*, 76 (1) : 46-47, 2006.

CHANG, Y.K.; TSENG, Y.T.; CHEN, K.H.; CHEN, K.T. Long-term outcomes and risk factors of thyroid dysfunction during pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection in Taiwan. *BMC Endocr Disord.*, 19 (1) : 36, 2019.

DONNELLY, R.P.; DICKENSHEETS, H.; O'BRIEN, T.R. Interferon-lambda and therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Trends Immunol.*, 32: 443-450, 2011.

DOYLE, M.B.; VACHHARAJANI, N.; MAYNARD, E.; SHENOY, S.; ANDERSON, C.; WELLEN, J.R.; LOWELL, J.A.; CHAPMAN, W.C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J. Am. Coll. Surg.*, 215: 19-30, 2012.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.*, 66 (1) : 153-94, 2017.

FAIS, V.C.; GOMES, G.P.; PAVAN, M.H.P.; GONÇALVES, N.S.L.; GONÇALVES, J.R.F.L.; WAR, L.S. Avaliação de função tireoidiana em portadores do vírus da hepatite C tratados e não-tratados com interferon alfa. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 45: 51, 2001.

FELD, J.J.; NANDA, S.; HUANG, Y.; CHEN, W.; CAM, M.; PUSEK, S.N.; SCHWEIGLE, L.M.; THEODORE, D.; ZACKS, S.L.; LIANG,

T.J.; FRIED, M.W. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology*, 46: 1548-1563, 2007.

GREEN, J.R.B.; SNITCHER, E.J.; MOWAT, N.A.; EKINS, R.P.; REES, L.H.; DAWSON, A.M. Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 7: 453-461, 1977.

HASSAAN, SH.; DARWISH, A.M.; KHALIFA, H.; RAMADAM, H.K.A.; HASSANY, S.M.; AHMED, G.K.; MOUSTAFA, E.F. Assessment of cognitive functions and psychiatric symptoms in hepatitis C patients receiving pegylated interferon alpha and ribavirin: A prospective cohort study. *Int J Psychiatry Med.*, 54 (6) : 424-440, 2019.

JARVIS, S.M.; THORN, J.A.; GLUE, P. Ribavirin uptake by human erythrocytes and the involvement of nitrobenzylthioinosine-sensitive (es) -nucleoside transporters. *Br. J. Pharmacol.*, 123: 1587-1592, 1998.

KEAM, S.J.; CVETKOVIĆ, R.S. Peginterferon-alpha-2a (40 kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C mono-infection. *Drugs*, 68: 1273-1317, 2008.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.A.C. Dicionário Terapêutico Guanabara. 21ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 3670 p.

KOSTIĆ, V.; JOVANOVIĆ, M.; RADOVIĆ, J.; VUJIĆ, S. Side effects of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection. *Med. Pregl.*, 65: 106-110, 2012.

KRYCZKA, W.; BROJER, E.; ZAREBSKA-MICHALUK, D.; MEDYŃSKA, J.; URBANIAK, A. Factors influencing natural history of chronic hepatitis C. *Med. Sci. Monit.*, 7: 212-216, 2001.

KRISHNAN, S.M.; DIXIT, N.M. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. *PLoS Comput. Biol.*, 7 (2) : e1001072, 2011.

LEE, W.M.; BOYER, T.D.; LIN, A.; PEDDER, S.; DePAMPHILIS, J. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 33: 433-438, 2001.

MINAMI, T.; KISHIKAWA, T.; SATO, M.; TATEISHI, R.; YOSHIDA, H.; KOIKE, K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.*, 48 (2) : 254-268, 2013.



- MOLINA-CUADRADO, E.; MATEO-CARRASCO, H.; COLLADO, A.; CASADO MARTÍN, M. Anaemia predictors in patients with chronic hepatitis C treated with ribavirin and direct-acting antiviral agents. *Eur J Hosp Pharm.*, 25 (3) : 132-137, 2018.
- NADAL, S.R.; MANZIONE, C.R.; HORTA, S.H.C.; GALVÃO, V.M. Evaluation of the immediate effect of interferon recombinant beta in recurrent anal condylomata acuminata of HIV-positive patients. *Rev Bras Colo-Proctol.*, 23 (4) : 268-272, 2003.
- PALTANIN, L.F.; REICHE, E.M.V. Soroprevalência de anticorpos antivírus da hepatite C em doadores de sangue, Brasil. *Rev Saúde Pública*, 36 (4) : 393-398, 2002.
- PREDESCU, O.; STREBA, L.A.; IRIMIA, E.; STREBA, L.; MOGOANTĂ, L. Adverse effects of peg-Interferon and Ribavirin combined antiviral treatment in a Romanian hepatitis C virus infected cohort. *Rom. J Morphol Embryol.*, 53: 497-502, 2012.
- REDDY, K.R.; WRIGHT, T.L.; POCKROS, P.J.; SHIFFMAN, M.; EVERSON, G.; REINDOLLAR, R.; FRIED, M.W.; PURDUM, P.P. 3rd; JENSEN, D.; SMITH, C. et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 33 (2) : 433-8, 2001.
- RODRIGUESNETO, J.; CUBAS, M.R.; KUSMA, S.Z.; OLANDOSKI, M. Prevalence of hepatitis C in adult users of the public health service of São José dos Pinhais-Paraná. *Rev Bras Epidemiol.*, 15 (3) : 627-38, 2012.
- ROSA, I. Management of side-effects. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.*, 35: 69-74, 2011.
- SAITO, H.; TADA, S.; EBINUMA, H.; ISHII, H.; KASHIWASAKI, K.; TAKAHASHI, M.; TSUKADA, N.; NISHIDA, J.; TANAKA, S.; SHIOZAKI, H.; HIBI, T. Role of erythrocytes as a reservoir for ribavirin and relationship with adverse reactions in the early phase of interferon combination therapy for chronic hepatitis C virus infections. *J Clin Microbiol.*, 44: 3562-3568, 2006.
- SATOH, S.; MORI, K.; ONOMURA, D.; UEDA, Y.; DANSAKO, H.; HONDA, M.; KANEKO, S.; IKEDA, M.; KATO, N. Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor α . *Hepatol Commun.*, 1 (6) : 550-563, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA INFECTOLOGIA (SBI), SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH). Guia de recomendações para tratamento da hepatite C. SBI/SBH: São Paulo, 2016. 17 p.
- SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; PIGNATI, L.T.; PAGLIARINI, M.E.; MENEZES, V. M.; MARTINELLI, A.L.; FIGUEIREDO, J.F.; DONADI, E.A.; PASSOS, A.D. Risk factors for hepatitis C virus infection in Inland Brazil: an analysis of pooled epidemiological sectional studies. *J Med. Virol.*, 84: 756-762, 2012.
- STRAUSS, E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 34 (1) : 69-82, 2001.
- TRAN, H.A.; JONES, T.L.; IANNA, E.A.; REEVES, G.E. The natural history of interferon- α induced thyroiditis in chronic hepatitis c patients: a long term study. *Thyroid Res.*, 4: 2, 2011.
- VASCONCELOS, R.R.; TEGAN, F.M.; CAVALHEIRO, N.P.; IBRAHIM, K.; pereira, H.; Barone, A.A. Fatores associados às formas evolutivas graves da infecção crônica pelo vírus da hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 39 (5) : 443-448, 2006.
- WILLIAMS, I.T.; BELL, B.P.; KUHNERT, W.; ALTER, M.J. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Arch Intern Med.*, 171: 242-248, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global hepatitis report. WHO: Geneva. 83p. 2017.
- ZAJAC, M.; MUSZALSKA, I; SOB CZAK, A.; DADEJ, A.; TOMCZAK M.; JELIŃSKA, A. Hepatitis C - New drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chem.*, 165: 225-249, 2019.

STATEMENT OF CONFLICT OF INTEREST

There is not.



Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso

Synthetic opioids: a new generation of psychoactive substances used as drugs of abuse

Silva, F.S.G.¹; Marinho, P.A.^{*1, 2}

1-Centro Universitário Una, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2- Instituto de Criminalística de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

*pabloalvesmarinho@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>

Recebido em 21/05/2020; Aceito em 17/08/2020

RESUMO

O abuso de drogas é um tema atual e preocupante, visto se tratar de um problema de saúde pública mundial. Nos EUA e Europa o uso de opioides sem prescrição médica teve um aumento considerável nos últimos anos. Porém, a literatura ainda é escassa sobre a toxicologia dos novos opioides sintéticos, carecendo de maiores dados sobre efeitos clínicos, doses tóxicas, mecanismo de ação e dados epidemiológicos para que se possa definir de forma mais fidedigna os riscos associados ao uso destas substâncias. O presente trabalho discute os aspectos toxicológicos dos análogos do fentanil e apresenta a evolução do controle legal para conter as intoxicações e mortes por estes compostos. Realizou-se uma revisão narrativa e exploratória da literatura científica coletada de bases de dados acadêmicas sobre a toxicologia dos análogos do fentanil. Diversos países registraram nos últimos anos o aparecimento de novos opioides sintéticos de alta toxicidade, sendo o fentanil e seus análogos um dos principais responsáveis por casos de overdose no mundo. Casos de intoxicação e mortes têm sido relatados, principalmente nos EUA, onde o consumo destas substâncias tem elevada prevalência. Para tentar controlar o uso indiscriminado destes compostos, vários deles foram incluídos nas listas de substâncias de controle nacional e internacional de drogas. Desta forma, apesar do uso terapêutico de opioides sintéticos já serem evidenciados clinicamente, uma nova geração de drogas mais potentes tem surgido no mercado ilícito, causando grandes problemas de saúde pública, o que demanda atenção por parte de profissionais dos setores da saúde e segurança pública.

Palavras-chave: Novos opioides sintéticos, novas substâncias psicoativas, fentanil, overdose, crise de opioides.

ABSTRACT

Drug abuse is a current and worrying issue since it is a global public health problem. In the USA and Europe, the use of opioids without a prescription had a considerable increase in the last years. However, there are few works in the scientific literature about the toxicology of new synthetic opioids, needing more information about clinical effects, toxic doses, mechanism of action, and epidemiological data to define the risks associated with the use of these substances. The present work presents the toxicological aspects of fentanyl analogues and the evolution of legal control to contain intoxications and deaths by these compounds. A narrative and exploratory review of the scientific literature was carried out, using academic databases about the toxicology of fentanyl analogues. In recent years, several countries have registered the emergence of new highly toxic synthetic opioids, with fentanyl and its analogs being one of the main responsible for overdose cases in the world. Cases of intoxication and deaths have been reported, mainly in the USA, where the consumption of these substances is more prevalent. To try to control the indiscriminate use of these compounds, several of them were included in the national and international drug control lists. Thus, although the therapeutic use of synthetic opioids is already clinically evidenced, a new generation of more potent drugs has emerged in the illicit market, causing many public health problems, which demands attention from professionals in the health and public safety sectors.

Keywords: New synthetic opioids, new psychoactive substances, fentanyl, overdose, opioid crisis.



INTRODUÇÃO

O uso do ópio acompanhou o desenvolvimento da civilização e vem sendo usado com finalidades sociais e medicinais há milhares de anos como agente promotor de euforia, analgesia e antidiarreico. O ópio é um extrato do suco da papoula (*Papaver somniferum*), cultivada há mais de 3000 anos aC, e que possui na sua composição vários alcaloides, como a morfina, a codeína, a tebaína, a papaverina, a noscapina, dentre outros (PASSAGLI, 2018; BICCA et al., 2012).

Friedrich Wilhelm Adam Serturner, farmacêutico alemão, foi o pioneiro em sintetizar a morfina em 1803, e em 1827 teve início a produção industrial deste fármaco. Anos depois, Alexander Wood descobriu uma nova forma de administrar a morfina, pela administração injetável, tendo observado efeitos mais rápidos e potentes. Os opioides constituem as drogas de escolha para o tratamento da dor aguda pós-operatória, politraumatizados e para indivíduos com grandes queimaduras ou em dores crônicas intensas (BICCA et al., 2012).

A estrutura da morfina foi elucidada em 1902, e, desde então, muitos compostos semissintéticos e sintéticos foram desenvolvidos. As drogas naturais ou opiáceas são aquelas extraídas diretamente da papoula, não sofrendo nenhuma modificação (morfina, codeína, papaverina, tebaína). Já os semissintéticos são resultantes de modificações parciais das substâncias naturais, como é o caso da oxicodona, hidromorfona e heroína, sendo esta última obtida por meio de duas acetilações na molécula da morfina. Porém, várias substâncias com ação semelhante a dos opiáceos foram sintetizadas em laboratórios (ex: fentanil, meperidina, propoxifeno, metadona, tramadol), podendo toda esta classe de compostos ser denominada de opioides (SKULSKA et al., 2005).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que 271 milhões de pessoas entre 15 e 64 anos consumiram algum tipo de droga ilegal recentemente, representando cerca de 5,5 % da população mundial. Em termos de uso problemático de drogas, estima-se que 0,7% da população mundial tenha algum tipo de problemas com estas substâncias psicoativas, se destacando os opioides, os quais foram responsáveis por 66% das mortes relacionados com o uso de todas as drogas. O consumo de opioides é realizado por, aproximadamente, 53 milhões de pessoas no mundo (UNODC, 2019a).

O uso de drogas sintéticas constitui um dos grandes problemas mundiais do século XXI, sendo que nos últimos dez anos houve um grande aumento apreensão destas substâncias pelos laboratórios forenses em todo o mundo. Uma classe dessas novas substâncias psicoativas (NSP) são os opioides sintéticos, utilizados terapêuticamente como potentes analgésicos, porém com efeitos adversos graves quando utilizados em altas doses ou em combinação com outras drogas (UNODC, 2019a; TISCIONE et al. 2018; EMCDDA, 2018).

Vários compostos sintéticos têm sido introduzidos no mercado de drogas ilícitas, como as catinonas sintéticas, agonistas sintéticos de receptores canabinoides, triptaminas, fenetilaminas, benzodiazepínicos, contudo, nenhuma destas substâncias tem provocado tantas mortes por overdose como os opioides sintéticos, em especial, os análogos do fentanil (SCHUELER, 2017). Entre 2009 e 2017, 62 novos opioides sintéticos foram reportados no mundo, sendo 48 deles análogos do fentanil (UNODC, 2019b).

Um aumento significativo no número de mortes por overdose relacionadas com derivados opioides sintéticos tem sido observado principalmente



na América do Norte, e, mais recentemente, na Europa, os quais são encontrados em drogas de rua ou em medicamentos falsificados (TISCIONE et al. 2018). Nos EUA, as mortes por overdose de drogas em 2018 foram superiores a 68.000, sendo que os opioides foram responsáveis por cerca de 70% delas (AHMAD, 2020).

Entre janeiro e junho de 2017, o Canadá informou que 65% de todas as amostras de heroína analisadas continham fentanil ou um de seus análogos e paralelamente o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência da União Europeia (EMCDDA) reportou mais de 60 mortes associadas ao uso de carfentanil no continente. (UNODC, 2017b).

As apreensões de drogas contendo opioides sintéticos continuam a aumentar apesar dos esforços internacionais para controlar a distribuição destas substâncias. Este mercado envolve uma diversidade de compostos controlados internacionalmente e medicamentos prescritos que são desviados do mercado legal ou produzidos como medicamentos falsificados em larga escala. A dificuldade no controle legal destas substâncias deve-se, em parte, aos insumos necessários para sua fabricação estarem prontamente disponíveis para compras no ambiente virtual, além de seu baixo custo (UNODC, 2017a).

Os opioides sintéticos comercializados no mercado ilícito representam uma ameaça direta à saúde pública devido ao desconhecimento, por parte dos usuários, em relação à procedência, pureza e dose do ativo presente na droga. O surgimento de opioides sintéticos cada vez mais potentes toxicologicamente mostra a necessidade de maior regulação, controle e monitoramento destas substâncias pelos órgãos competentes, além de aparelhamento dos laboratórios forenses para detecção destes compostos em drogas apreendidas e nas amostras biológicas das vítimas de intoxicação (UNODC, 2017c).

Embora no Brasil a realidade atual seja bem diferente do que ocorre nos EUA, a partir de 2016, laboratórios forenses no Brasil começaram a detectar opioides sintéticos em amostras de drogas apreendidas pelas forças policiais, bem como em amostras biológicas de vítimas fatais em casos de intoxicação, o que demonstra a presença destas drogas no cenário nacional (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2020; BOFF et al., 2019; MACHADO et al., 2018, UNODC, 2017a).

Devido ao aumento do uso abusivo de novos opioides sintéticos relatado por vários países, o objetivo deste trabalho é discutir os aspectos toxicológicos relacionados com os análogos do fentanil apresentar como a regulação legal destas substâncias ocorre em nível nacional e internacional pelos órgãos responsáveis sobre controle de drogas.

METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão narrativa, exploratória e qualitativa, onde foram consultadas bases de dados acadêmicas indexadas como Scielo, Pubmed, Google Acadêmico, utilizando os descritores novos opioides sintéticos, novas substâncias psicoativas, fentanil, overdose e crise de opioides. Relatórios oficiais publicados pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC), pela Organização Mundial de Saúde (WHO) e pelo Centro de Monitoramento Europeu para Drogas e Toxicodependência (EMCDDA) também foram utilizados para a elaboração do trabalho. Realizou-se uma busca preliminar pelos resumos dos trabalhos, sendo selecionados aqueles de língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2005 a 2020 e que abordassem o tema central desta pesquisa. Foram excluídos trabalhos duplicados, que não apresentassem o artigo na íntegra, publicados em periódicos não indexados, de idiomas diferentes dos previamente selecionados e que não contemplassem o enfoque toxicológico ou regulatório das novas substâncias psicoativas.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos Toxicológicos do Fentanil e Análogos Sintéticos

O fentanil, sintetizado em 1959, é o opioide sintético mais potente disponível para uso médico em humanos e é cerca de 100 vezes mais potente que a morfina. Trata-se de um fármaco utilizado legalmente como analgésico, porém um número crescente de usuários tem abusado do seu uso, culminando em várias mortes em diversos países, em especial, os EUA. Devido suas propriedades narcóticas, por meio da ativação de receptores μ opioides, localizados no cérebro, podem induzir euforia, relaxamento, analgesia, sedação, bradicardia, hipotermia e depressão respiratória, podendo, inclusive levar ao óbito em pequenas doses. Nos EUA, onde ocorre uma das maiores crises mundiais pelo uso de opioides, o fentanil e seus análogos já foram responsáveis por mais de 5.000 mortes desde 2013 (EMCDDA, 2018; MCINTYRE et al., 2015). Doses convencionais usadas de fentanil pelas vias intranasal e transdérmica variam entre 25 a 50 μg , levando a concentrações terapêuticas entre 0, 2 e 1, 2 ng/mL . Porém o uso inadequado destes produtos por vias diferentes de administração, como, por exemplo, colocar adesivos transdérmicos diretamente nas mucosas ou extrair o ativo do adesivo para utilização por via intranasal ou endovenosa, pode culminar na intoxicação severa dos usuários por falta de controle da dose administrada (TABARRA et al., 2019).

Diferentes análogos de fentanil foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica, adicionando vários substituintes à molécula básica, a fim de modificar sua potência farmacológica e toxicológica, como o é caso do sufentanil, alfentanil e remifentanil. Essa abordagem, no entanto, também tem sido adotada por traficantes em laboratórios clandestinos de drogas para produzir derivados opioides ilegais análogos do fentanil (alfa-metilfentanil, acetilfentanil,

butirfentanil, furanilfentanil, ocfentanil, acrilfentanil, tiofentanilet) e não análogos do fentanil (U-47700, AH-7921, U-49900, U-50488 e MT-45) dentre outros (TABARRA et al., 2019; UNODC, 2017a). Na Figura 1 são mostrados diversos análogos do fentanil e seus radicais adicionados ao núcleo da molécula.

O carfentanil, sintetizado em 1974, apesar de não possuir uso indicação para humanos, é usado em alguns países na medicina veterinária para imobilizar animais de grande porte, sendo cerca de 10.000 vezes mais potente do que a morfina e 1.000 vezes mais que o fentanil. Esta substância foi detectada pela primeira vez na Europa em 2017, havendo um rápido aumento na disponibilidade desta droga nos países europeus e nos EUA, ocasionando vários casos de mortes. O consumo da substância pode se dá por meio de comprimidos, cápsulas, líquidos e em suportes de papel. Diversos metabólitos já foram identificados *in vitro* para o carfentanil, sendo o norcarfentanil identificado em urina de indivíduo após exposição à droga (EMCDDA, 2018; WHO, 2017; MCINTYRE et al., 2015).

O furanilfentanil tem sido encontrado no mercado ilícito desde 2015 na forma de pós, líquidos, comprimidos e impregnados em ervas ou selos, podendo ser absorvido pelas vias oral, inalatória, injetável, sublingual, intramuscular e nasal. Doses típicas relatadas variam entre 0, 3 e 1, 6 mg por via oral e 0, 2 a 0, 8 mg por via nasal. O furanilfentanil é um agonista dos receptores μ opioides com efeitos semelhantes ao fentanil. O uso concomitante com drogas depressoras do sistema nervoso central pode potencializar o efeito sedativo da droga, e com fármacos serotoninérgicos, podem aumentar as chances de síndrome serotoninérgica. Misturas contendo o furanilfentanil com outras drogas como U-47700, fentanil, 2-fluorofentanil, carfentanil e cocaína já foram relatadas pela literatura, com vários eventos fatais e não letais nos EUA, Europa e Canadá. Em 17 casos de overdose fatal, as concentrações de

Nome	Massa molar (g/mol)	R1	R2	R3
Acetilfentanil HCl	358,9	- CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Acrilfentanil Benzila HCl	356,9	- CH=CH ₂	- CH ₂ -Ph	
Acrilfentanil HCl	370,9	- CH=CH ₂	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Alfa- Metilfentanil HCl	387,0	- CH ₂ -CH ₃	- CH-(CH ₃)-CH ₂ -Ph	
Alfa-Metil Acetilfentanil HCl	372,9	- CH ₃	- CH-(CH ₃)-CH ₂ -Ph	
Alfa-Metil Butirilfentanil HCl	401,0	- CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	- CH-(CH ₃)-CH ₂ -Ph	
Alfa-Metil-Tiofentanil HCl	393,0	- CH ₂ -CH ₃	- CH-(CH ₃)-CH ₂ -Tiofurano	
Benzodioxol Fentanil	428,5	Benzodioxol	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Beta-Hidroxifentanil HCl	388,9	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH(OH)-Ph	
Beta-Hidroxitiofentanil	395,0	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ CH(OH)-Tiofurano	
Butiril Fentanil HCl	387,0	- CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Ciclobutil Fentanil HCl	399,0	Butano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Ciclohexil Fentanil HCl	427,0	Hexano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Ciclopentil Fentanil HCl	413,0	Pentano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Ciclopropil Fentanil HCl	384,9	Propano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Crotonilfentanil	348,5	- CH=CH-CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Despropionil orto Fluorofentanil	298,4	- H	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-F
Fentanil HCl	372,9	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Fenil Fentanil HCl	421,0	Ph	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Fentanil Metoxiacetila HCl	388,9	- CH ₂ -O-CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Fentanil Tetrahydrofurano HCl	415,0	Tetrahydrofurano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Fentanil Tiofeno HCl	427,0	Tiofurano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Furanilfentanil etila HCl	362,9	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Furano	
Furanilfentanil HCl	410,9	Furano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Isobutilil Fentanil HCl	387,0	- CH(CH ₃)CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	
Meta Cloro Metoxi Acetil Fentanil HCl	406,9	- CH ₂ -O-CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	3-F
Meta Fluoroisobutilil Fentanil HCl	405,0	- CH(CH ₃)CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	3-F
Meta-Metil Acetil Fentanil HCl	372,9	- CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	3-CH ₃
Metil Acetilfentanil HCl	372,9	- CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph-4-CH ₃	
Norfentanil	232,3	- CH ₂ -CH ₃	- H	
Ocfentanil HCl	406,9	- CH ₂ -O-CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-F
Orto-Fentanil Fluorobutilil HCl	405,0	- CH ₂ -CH ₃ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-F
Orto-Fluoro Acrilfentanil HCl	388,9	- CH=CH ₂	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-F
Orto-Fluorofentanil HCl	390,9	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-F
Orto-Metil Furanilfentanil HCl	425,0	Furano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	2-CH ₃
Para- Cloro-Acrilfentanil HCl	405,4	- CH=CH ₂	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-Cl
Para-Clorofentanil HCl	407,4	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-Cl
Para-Fentanil Cloro Isobutilil HCl	405,0	- CH(CH ₃)CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-Cl
Para-Fentanil Clorobutano HCl	421,4	- CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-Cl
Para-Fluoro Ciclopropilfentanil HCl	402,9	Pentano	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-F
Para-Metil Butirilfentanil HCl	417,0	- CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	4-OCH ₃
Tiofentanil HCl	379,0	- CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -Tiofurano	
Valerilfentanil HCl	401,0	- CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	- CH ₂ -CH ₂ -Ph	

FIGURA 1: Grupos funcionais da estrutura básica dos análogos do fentanil, indicando as modificações na estrutura química (Fonte: Adaptado de DUFFY et al., 2019)



furanilfentanil determinadas nas vítimas variaram entre 0,33 e 2,74 microg/L. Diversos metabólitos já foram identificados por estudos *in vitro* e análises em usuários da droga detectaram a presença de 4-ANPP no sangue de vítimas fatais (TABARRA et al., 2019; EMCDDA, 2017).

O U-47700, desenvolvido em 1978, foi inicialmente comercializado como um adulterante da heroína e como constituinte de medicamentos analgésicos, simulando os opióides legais. Seus efeitos ocorrem por ser um potente agonista dos receptores μ opioides. O U-47700 tem cerca de 1/10 da potência do fentanil e é 7,5 vezes mais potente do que a morfina, conforme demonstrado em modelos animais. Este composto até hoje nunca foi estudado em seres humanos e não está registrado para uso médico. O início da ação desta droga após a administração oral é de 15 minutos e a duração dos efeitos ocorre entre 5 e 7 horas. *In vitro*, o perfil metabólico do U-47700 foi analisado e quatro metabólitos foram identificados em amostras de urina, sendo o N-desmetil-U-47700 o principal deles. Em 16 mortes confirmadas nos EUA pelo uso da droga, foram constatadas concentrações entre 17 e 490 ng/mL de U-47700 no sangue das vítimas (WHO, 2016; SOLIMINI et al., 2018).

A substância AH-7921 é um opioide estruturalmente semelhante a U-47700, que foi desenvolvido em meados da década de 1970, com extensa pesquisa em animais, porém não comercializada para humanos. Esta substância foi identificada em 2012 na Europa em amostras de um produto chamado "Doxylam", que foi utilizado pelos usuários na Internet como um nome alternativo para a droga. Ela entrou recentemente no mercado de drogas ilícitas em países como Japão, EUA e na Europa, resultando em várias mortes e intoxicações. O AH-7921 é um agonista de receptores μ e κ opioides, com uma seletividade moderada para os primeiros, possui uma janela terapêutica estreita e pode causar dependência química. É 1,7 vezes mais potente do

que a morfina em induzir depressão respiratória em camundongos, o que indica maior risco para efeitos adversos em seres humanos. A droga é comercializada no mercado virtual, sob o pretexto de ser substância química para pesquisa e não destinada ao consumo humano, tentando, assim, burlar a fiscalização local. Doze metabólitos da AH-7921 já foram identificados, sendo gerados principalmente por desmetilação e, menos predominantemente, por hidroxilação e combinações de outros processos de biotransformação. Os dois principais metabólitos identificados em amostra de urina foram o desmetil e di-desmetilAH-7921. Usuários descrevem seus efeitos adversos semelhantes aos dos opioides clássicos, incluindo euforia, relaxamento mental e elevação de humor. A substância é vendida sob a forma de cápsulas, comprimidos e pós, sendo utilizada pelas vias oral, respiratória, intravenosa, sublingual e intra-renal, com doses típicas entre 10 a 25 mg. Em 2013, AH-7921 foi detectada em vários casos de intoxicação aguda, causando até mortes nos EUA e países europeus, como na Suécia, Reino Unido e Noruega, combinada com outras substâncias como maconha, álcool, benzodiazepínicos ou gabapentina. Em todas as mortes relatadas, a causa de morte foi atribuída à depressão respiratória, uma vez que foi evidenciada durante a autópsia que a maioria das vítimas apresentava edema pulmonar grave. Mortes decorrente do uso da droga ocorreram em 2013 na Suécia e a concentração encontrada no sangue das vítimas foi de 0,03 a 0,99 mg/L (WHO, 2014; SOLIMINI et al., 2018).

As inúmeras possibilidades de criar novos compostos por pequenas mudanças na estrutura química representam um desafio cada vez maior para o controle internacional de drogas. Entre 2012 e 2016, dezessete análogos do fentanil foram relatados aos órgãos governamentais dos países da Ásia, Europa e América do Norte (SKULSKA, 2005). As identificações químicas nestes materiais, nem sempre são triviais,



tendo em vista a alta similaridade estrutural entre os compostos, o que pode dificultar a elucidação molecular do composto.

No Brasil, de acordo com o relatório da Anvisa, em 2017, os opioides sintéticos detectados pelos laboratórios forenses foram U-47700, furanilfentanil e fentanil (ANVISA, 2019; MACHADO et al., 2018). O relatório sobre drogas sintéticas do Instituto Nacional de Criminalística, da Polícia Federal, mostrou que o fentanil tem sido comercializado ilegalmente em selos, líquidos e na forma de sólido (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2020). Tal relato corrobora com os achados do laboratório do Instituto Geral de Perícias de Santa Catarina, onde 12, 3% dos selos analisados em 2017 possuíam fentanil (BOFF et al., 2019). Em 2016, o laboratório de toxicologia da Faculdade de Medicina da UNICAMP informou que seis mortes ocorridas no Estado de São Paulo estavam relacionadas com o uso de fentanil conjuntamente com butilona, uma catinona sintética (UNODC, 2017a).

LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL E NACIONAL SOBRE CONTROLE DOS OPIOIDES

O controle legal sobre o uso de drogas se iniciou basicamente no início do século XX. Na época, havia um intenso comércio de ópio, levando ao consumo exagerado da droga, principalmente pela China, o que culminou com a reunião de países na Comissão do Ópio de Xangai, em 1909, para discutir sobre esta questão e inaugurou uma nova época no cenário mundial sobre controle de drogas. A Convenção Única sobre Entorpecentes das Nações Unidas (ONU), de 1961, alterou os tratados anteriores sobre drogas, herdados da Liga das Nações, e estabeleceu as bases do atual regime internacional de controle de drogas, criando listas de substâncias com graus de controle que vão desde a proibição de comercialização, até o uso médico controlado. Desde 1964 o fentanil já se encontra incluído nesta lista, tendo seu

comércio controlado pelos países signatários da convenção, enquanto o sufentanil, o alfentanil e remifentanil foram incluídos em 1980, 1984 e 1999 respectivamente. Já o carfentanil, apenas em 2018 foi incluído nas listas I e IV na Convenção Única sobre Entorpecentes (PASSAGLI, 2018; UNODC, 2017a).

Após alguns anos, outras duas novas Convenções da ONU foram estabelecidas: a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas, em 1971, e a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas, em 1988. Considerando que o comércio de drogas tem interface intercontinental, medidas rigorosas são necessárias para restringir o uso de tais substâncias, requerendo coordenação e ação universal entre os países que participam das convenções.

Ao longo dos últimos anos o anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa foi, diversas vezes, atualizado para incluir vários novos opioides, sendo alguns para uso médico humano (ex: sufentanil em 1980, alfentanil em 1984 e remifentanil em 1999). Já outros análogos do fentanil, que não foram desenvolvidos para finalidade farmacêutica, foram colocados sob o controle internacional pela ONU entre 1988 e 1990 (acetil-alfa-metilfentanil, 3-metilfentanil, alfa-tiofentanil, beta-hidroxifentanil, beta-hidroxi-3-metilfentanil e 3-metiltiofentanil) (UNODC, 2017a).

Tendo em vista o cenário mundial sobre o consumo de novas substâncias psicoativas, as leis sobre drogas dos países tiveram que acompanhar esta tendência e atualizações mais céleres foram necessárias, a fim de incluir as substâncias reportadas pelos laboratórios forenses na listagem de controle de drogas de cada país. No Brasil, não foi diferente, ocorrendo, a partir de 2014, um aumento significativo no número de atualizações do anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa, para inclusão de novas substâncias psicoativas (Figura 2).

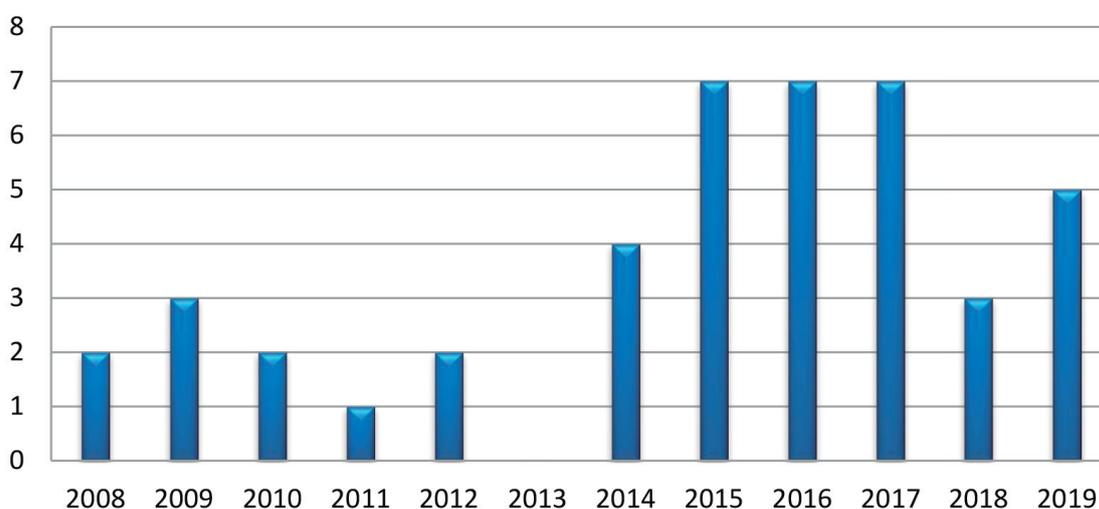


FIGURA 2: Número de atualizações do anexo I da Portaria 344/98 da Anvisa entre 2008 e 2019.

A atualização constante do anexo I da Portaria 344/98 é de extrema importância para o sistema judicial criminal, tendo em vista que a inclusão da substância em uma das listas permite às autoridades judiciais tipificar a conduta do indivíduo que estaria portando ou comercializando ilicitamente estes compostos. A Polícia Federal tem identificado a presença de análogos de fentanil em amostras apreendidas (selos e sólidos), como ocorreu em 2016 e 2017, onde foi reportada a presença de furanilfentanil nas amostras analisadas (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA, 2018). No entanto, apenas em 2019, por meio da RDC 227, de 17/05/2018, esta substância foi incluída na lista F1 da Portaria 344/98 da Anvisa, passando a ser proscria no território nacional. Assim, as amostras, contendo furanilfentanil, apreendidas antes da publicação da RDC 227/2018, não estariam em desacordo com a lei de drogas brasileira, tendo em vista que a substância identificada não se encontrava nominalmente relacionada na Portaria 344/98 da Anvisa, não sendo ato ilícito e punível o porte de tal material naquele período.

Para tornar a lei mais eficiente no combate ao porte e tráfico de drogas, a Anvisa passou a adotar, além da

lista nominal, o sistema genérico de controle de drogas, com a publicação das RDC 79, de 23 de maio de 2016; RDC 175, de 19 de setembro de 2017; e RDC 325, de 03 de dezembro 2019, que passaram a controlar classes químicas estruturais relacionadas aos agonistas sintéticos de receptores canabinoides, catinonas sintéticas e fenetilaminas respectivamente (ANVISA, 2019). No entanto, o mesmo sistema não foi adotado, ainda, para os opioides sintéticos, provavelmente, pela pequena casuística de apreensão destas drogas em comparação com as demais.

Anualmente especialistas das Nações Unidas se reúnem para discutir e adotar resoluções relacionadas ao controle internacional de drogas por meio da Comissão de Drogas Narcóticas, vigente desde 1946. Em 2019, esta comissão decidiu por incluir, na lista I da Convenção Única sobre Entorpecentes, oxiclopropilfentanil, metoxi-acetilfentanil, orto-fluorofentanil e 4-fluoro-butirfentanil. Já em 2020, o crotonilfentanil e o valerilfentanil também foram incluídos na mesma lista e passaram a ser controlados mundialmente. A tabela 1 apresenta os opioides controlados ou proscrios no Brasil atualmente.

Tabela 1: Lista dos opioides sujeitos a controle especial no Brasil de acordo com Portaria 344 de 1998 da Anvisa.

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão	Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
Acetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Fenazocina	A1	12 de maio de 1998
Alfacetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Fenomorfano	A1	12 de maio de 1998
Alfameprodina	A1	12 de maio de 1998	Fenoperidina	A1	12 de maio de 1998
Alfametadol	A1	12 de maio de 1998	Fentanil	A1	12 de maio de 1998
Alfaprodina	A1	12 de maio de 1998	Furetidina	A1	12 de maio de 1998
Alfentanila	A1	12 de maio de 1998	Hidrocodona	A1	12 de maio de 1998
Alilprodina	A1	12 de maio de 1998	Hidromorfinol	A1	12 de maio de 1998
Anileridina	A1	12 de maio de 1998	Hidromorfona	A1	12 de maio de 1998
Bezetramida	A1	12 de maio de 1998	Hidroxiptetidina	A1	12 de maio de 1998
Benzetidina	A1	12 de maio de 1998	Isometadona	A1	12 de maio de 1998
Benzilmorfina	A1	12 de maio de 1998	Levofenacilmorfano	A1	12 de maio de 1998
Benzoilmorfina	A1	12 de maio de 1998	Levometorfano	A1	12 de maio de 1998
Betacetilmetadol	A1	12 de maio de 1998	Levomoramida	A1	12 de maio de 1998
Betameprodina	A1	12 de maio de 1998	Levorfanol	A1	12 de maio de 1998
Betametadol	A1	12 de maio de 1998	Metadona	A1	12 de maio de 1998
Betaprodina	A1	12 de maio de 1998	Metazocina	A1	12 de maio de 1998
Buprenorfina	A1	12 de maio de 1998	Metildesorfina	A1	12 de maio de 1998
Butorfanol	A1	12 de maio de 1998	Metildiidromorfina	A1	12 de maio de 1998
Clonitazeno	A1	12 de maio de 1998	Metopona	A1	12 de maio de 1998
Codoxima	A1	12 de maio de 1998	Miofina	A1	12 de maio de 1998
Dextromoramida	A1	12 de maio de 1998	Morferidina	A1	12 de maio de 1998
Diampromida	A1	12 de maio de 1998	Morfina	A1	12 de maio de 1998
Dietiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Morinamida	A1	12 de maio de 1998
Difenoxilato	A1	12 de maio de 1998	Nicomorfina	A1	12 de maio de 1998
Difenoxina	A1	12 de maio de 1998	Noracimetadol	A1	08 de janeiro de 2004
Diidromorfina	A1	12 de maio de 1998	Norlevorfanol	A1	12 de maio de 1998
Dimefeptanol (metadol)	A1	12 de maio de 1998	Normetadona	A1	12 de maio de 1998
Dimenoxadol	A1	12 de maio de 1998	Normorfina	A1	12 de maio de 1998
Dimetiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Norpipanona	A1	12 de maio de 1998
Dioxafetila	A1	12 de maio de 1998	N-oxicodona	A1	12 de maio de 1998
Dipipanona	A1	12 de maio de 1998	N-oximorfina	A1	28 de maio de 1999
Drotebanol	A1	12 de maio de 1998	Ópio	A1	12 de maio de 1998
Etilmetiltiambuteno	A1	12 de maio de 1998	Oripavina	A1	01 de março de 2007
Etonitazeno	A1	12 de maio de 1998	Oxicodona	A1	12 de maio de 1998
Etoxidina	A1	12 de maio de 1998	Oximorfona	A1	12 de maio de 1998
Fenadoxona	A1	12 de maio de 1998	Petidina	A1	08 de janeiro de 2004
Fenampromida	A1	12 de maio de 1998	Piminodina	A1	12 de maio de 1998

Tabela 1: Lista dos opioides sujeitos a controle especial no Brasil de acordo com Portaria 344 de 1998 da Anvisa.

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
Piritramida	A1	12 de maio de 1998
Proeptazina	A1	12 de maio de 1998
Properidina	A1	12 de maio de 1998
Racemotorfano	A1	12 de maio de 1998
Racemoramida	A1	12 de maio de 1998
Racemorfano	A1	12 de maio de 1998
Remifentanila	A1	28 de maio de 1999
Sufentanila	A1	12 de maio de 1998
Tapentadol	A1	18 de fevereiro de 2014
Tebacona	A1	08 de janeiro de 2004
Tebaína	A1	12 de maio de 1998
Tilidina	A1	12 de maio de 1998
Trimeperidina	A1	12 de maio de 1998
Acetildihidrocodeína	A2	12 de maio de 1998
Codeína	A2	12 de maio de 1998
Dextropropoxifeno	A2	12 de maio de 1998
Diidrocodeína	A2	12 de maio de 1998
Etilmorfina	A2	12 de maio de 1998
Folcodina	A2	12 de maio de 1998
Nalbufina	A2	12 de maio de 1998
Nalorfina	A2	12 de maio de 1998
Nicodina	A2	12 de maio de 1998
Nicodicodina	A2	12 de maio de 1998
Norcodeína	A2	12 de maio de 1998
Propiram	A2	12 de maio de 1998
Tramadol	A2	12 de maio de 1998
3-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998

Opioide	Lista da Portaria 344/98	Data da inclusão
3-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998
4-Fluoroisobutirfentanil	F1	21 de agosto de 2018
Acetil-Alfa-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998
Acetilfentanil	F1	28 de junho de 2016
Acetorfina	F1	20 de novembro de 2000
Acriolfentanil	F1	21 de agosto de 2018
AH-7921	F1	13 de maio de 2015
Alfa-Metilfentanila	F1	12 de maio de 1998
Alfa-Metilfentanila	F1	12 de maio de 1998
Beta-Hidroxi-3-Metilfentanil	F1	12 de maio de 1998
Beta-hidroxfentanil	F1	12 de maio de 1998
Butirfentanil	F1	17 de março de 2017
Carfentanil	F1	13 de novembro de 2017
Cetobemidona	F1	20 de novembro de 2000
Desomorfina	F1	12 de maio de 1998
Diidroetorfina	F1	05 de setembro de 2002
Etorfina	F1	20 de novembro de 2000
Furanilfentanil	F1	17 de maio de 2018
Heroína	F1	12 de maio de 1998
MPPP	F1	12 de maio de 1998
MT-45	F1	28 de junho de 2016
Ocfentanil	F1	21 de agosto de 2018
Para- fluorofentanila	F1	12 de maio de 1998
PEPAP	F1	12 de maio de 1998
Tetrahydrofuranilfentanil	F1	21/08/2018
Tiofentanil	F1	12 de maio de 1998
U-47700	F1	17 de março de 2017



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de opioides sintéticos sem prescrição médica teve um aumento considerável nos últimos anos, provocando diversos casos de intoxicação e morte na Europa e culminando na maior crise de uso abusivo de opioides nos EUA. Desta forma, agências governamentais têm dedicado esforços na disseminação das informações relacionadas aos sinais clínicos, mecanismo de ação, tratamento, uso abusivo e rotas de tráfico destes novos compostos, para que os riscos associados ao seu consumo diminuam.

O uso de opioides, apesar de beneficiarem terapêuticamente milhões de pessoas, também provocam quadros clínicos de intoxicações, dependência química e overdose, muitas vezes, fatais. Esta problemática tem crescido nos últimos anos devido ao surgimento de novos opioides sintéticos, em especial os análogos do fentanil, que possuem toxicidade maior do que os opioides clássicos.

Desta forma, a produção de conhecimento sobre os aspectos toxicológicos dos análogos do fentanil pode servir para nortear outras linhas de pesquisa como desenvolvimento de métodos analíticos com finalidade clínica e forense, estabelecimento de protocolos de terapia em vítimas de intoxicação, ensaios *in silico* para verificar potencial toxicológico de novos opioides, bem como prover as agências regulatórias com evidências para embasar a tomada de decisão sobre o controle legal destas drogas.

Espera-se que as autoridades públicas brasileiras relacionadas com saúde, segurança e educação estejam atentas ao que está ocorrendo nos países europeus e nos EUA, para que caso ocorra algo semelhante no Brasil, as medidas de controle legais e sanitárias, possam ser implementadas de forma rápida e efetiva.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Relatório de atividades 2017/2018. 2019. Disponível em <<https://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/5206942/RELAT%C3%93RIO+DE+ATIVIDADES+2017-2018+FINAL.pdf/cda80c22-7146-4b87-abb2-3c5ec5c1b45b>>, acesso em 10 de maio de 2020>.

AHMAD, F.B.; ROSSEN, L.M.; SUTTON, P. Provisional drug overdose death counts. National Center for Health Statistics. 2020. Disponível em <<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/drug-overdose-data.html>, acesso em 10 de maio de 2020>.

BICCA, C.; RAMOS, F.L.P.; CAMPOS V.R.; ASSIS F.D.; PULCHINELLI J.R.A.; LERMEN J.R.N.; MARQUES A.C.P.R.; RIBEIRO M.; LARANJEIRA R.R.; ANDRADA N.C. Abuso e dependência dos opioides e opiáceos. 2012. Disponível em <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abuso_e_dependencia_de_opioides.pdf>, acesso em: 10 abril de 2020.

BOFF, B.; SILVEIRA F.J.; NONEMACHER, K.; DRIESSEN S.S.; DUTRA A.M. New psychoactive substances (NPS) prevalence over LSD in blotter seized in State of Santa Catarina, Brazil: a six-year retrospective study. *Forensic Science International*, 306: 1-6 2019.

DUFFY, J.; URBAS, A.; NIEMITZ, M.; LIPPA, K.; MARGINEAN, I. . Differentiation of fentanyl analogues by low-field NMR spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 1049: 161-169, 2019.

EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation. 2018.

EUROPEAN MONITORING CENTER FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA). Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N- [1- (2-phenylethyl) piperidin-4-yl]-furan-2-carboxamide (furanlylfentanyl), 2017.

MACHADO, Y.; COELHO NETO, J.; LORDEIRO, R.A.; SILVA, M.F.; PICCIN E. Profile of new psychoactive substances (NPS) and other synthetic drugs in seized materials analysed in a Brazilian forensic laboratory. *Forensic Toxicol*; (37) : 265-271, 2018.

MCINTYRE, I.M.; TROCHTA, A.; GARY, R.D.; WRIGHT, J.; MENA, O. An acute butyr-fentanyl fatality: a case report with postmortem concentrations. *J Anal Toxicol*, 40 (2) : 162-166, 2015.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA. Polícia Federal. Relatório 2018 -



Drogas Sintéticas. Brasília, 2020. Disponível em < <http://www.pf.gov.br/institucional/acesoainformacao/acoes-e-programas/relatorio-de-drogas-sinteticas-2018>>, acesso em 10 de maio de 2020.

PASSAGLI, M. Toxicologia forense – teoria e prática. 5 ed. São Paulo: Millennium, 2018. 524 p.

SCHUELER, H.E. Emerging synthetic fentanyl analogs. *Academic Forensic Pathology*, 7 (1) : 36-40, 2017.

SKULSKA, A.; KAŁA, M.; PARCZEWSKI, A. Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology, 62 (6) : 581-584, 2005.

SOLIMINI, R.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; BUSARDÒ, F.P.; GIORGETTI, R. Pharmacotoxicology of non-fentanyl derived new synthetic opioids. *Front. Pharmacol*, 9: 654, 2018.

TABARRA, I.; SOARES, S.; ROSADO, T.; GONÇALVES, J.; LUÍS, Â.; MALACA, S.; BARROSO, M.; KELLER, T.; RESTOLHO, J.; GALLARDO, E. Novel synthetic opioids - toxicological aspects and analysis. *Forensic Sci Res*, 4 (2) : 111-140, 2019.

TISCIONE, N.B.; ALFORD, I. Carfentanil in impaired driving cases and the importance of drug seizure data. *J Anal Toxicol*, 42 (7) : 476-484, 2018.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC).

Fentanyl and its analogues - 50 years on. *Global Smart Update*. 2017a.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). UNODC launches publication to help member states counter opioid crisis. 2017b. Disponível em <<https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2017/December/unodc-launches-publication-to-help-member-states-counter-opioid-crisis.html>>, acesso em 10 de maio de 2020>.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. 2017c.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUG AND CRIME (UNODC). World drug report. 2019a.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). Understanding the global opioid crisis. *Global Smart Update*. 2019b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). AH-7921 - Critical review report. Geneva: WHO. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Carfentanil - critical review report. Geneva: WHO. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). U-47700 - critical review report. Geneva: WHO. 2016.



Rua Urucuia, 48 - Floresta
Belo Horizonte/MG | CEP: 30150-060

www.crfmg.org.br
