

Brazilian Journal of —

HEALTH AND PHARMACY

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 03, Número 04, 2021



Prezados leitores,

Finalizamos o ano de 2021 com a publicação de 17 artigos científicos e a divulgação dos 76 trabalhos científicos apresentados no 15º Congresso de Farmácia e Bioquímica de Minas Gerais. Neste terceiro ano da *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, alcançamos a meta de publicação de quatro números por ano, e é com satisfação que registramos a participação de autores de diferentes regiões do país.

Esta edição conta com cinco artigos científicos, que trazem contribuições para as ciências farmacêuticas, bem como para outras áreas das ciências da saúde. Três desses artigos abordam questões diretamente relacionadas à prática profissional farmacêutica, apresentando oportunidades e desafios do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário, dados sobre o panorama acerca da coleta de medicamentos domiciliares descartados pelos consumidores e o perfil de prescrições de medicamentos antimicrobianos em uma farmácia comunitária. Um dos trabalhos aborda questões de interesse de saúde pública ao trazer a temática dos riscos relacionados à gravidez tardia, enquanto outro trabalho realiza uma revisão sobre a hipercolesterolemia familiar, buscando relacionar aspectos genéticos e terapêuticos.

Agradecemos aos autores pela confiança na credibilidade da revista e parabenizamos pela qualidade dos trabalhos, e aos revisores pela disponibilidade em avaliar criteriosamente os trabalhos submetidos. Temos certeza que esta revista continuará crescendo enquanto veículo de divulgação científica de qualidade, tendo em vista os esforços empenhados por todos que colaboraram com a *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*.

Boa leitura!

Leonardo Meneghin Mendonça

Comitê editorial

EDITORA CHEFE

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

EQUIPE 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

Leonardo Meneghin Mendonça
Universidade Federal de Juiz de Fora

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Universidade Federal de Ouro Preto

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Carla da Silva Machado
Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará

Edilson Martins Rodrigues Neto
Instituto Dr. José Frota – Ceará

Emília Vitória da Silva
Universidade de Brasília

Leilane Sales de Oliveira
Universidade Federal de Alfenas

Luana Amaral Pedroso
Universidade Federal de Ouro Preto

Luciana Souza Guzzo Costa
*Universidade Federal de Juiz de Fora –
Campus Governador Valadares*

Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará

Tássia Venga Mendes
Universidade Federal de Alfenas

Thays dos Santos Mendonça
Centro universitário UNA de Bom Despacho – MG

Valéria Barbosa de Souza
Universidade Estadual de Campinas

Waléria de Paula
Universidade Federal de Ouro Preto

Willian Gustavo de Lima
Universidade Federal de Minas Gerais

**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

Margarida Oliveira

DESIGN

Héllen Cota Torres

SUMÁRIO

- 1** | **Fatores de risco da gravidez tardia**
Late pregnancy risk factors.
JÚLIA C. O. GOMES; CAROLINE PEREIRA DOMINGUETI*
- 10** | **Perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário**
Perspectives of the Hospital Pharmacists in Veterinary
**TÁCIO DE M. LIMA¹; VIVIANE DE S. MAGALHÃES²; NATHALIE DE L. S. DEWULF³;
ANGELA F. LOPES³; MARÍLIA B. VISACRI^{4*}**
- 18** | **Avaliação da coleta de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso descartados pelos consumidores em farmácias e drogarias em Minas Gerais, Brasil**
Assessment of the collection of expired and unused household medicines discarded by consumers in pharmacies and drugstores in Minas Gerais, Brazil
**PAMELA SOUZA ALMEIDA SILVA GERHEIM^{1*}; GABRIELLE RABELO QUADRA²;
MARIANA GARCIA NEPOMUCENO³; MAURÍLIO DE SOUZA CAZARIM³; LEONARDO MENEZHIN MENDONÇA⁴**
- 32** | **Mutações no Gene da Pró-proteína Convertase Tipo 9 e Novas Abordagens Terapêuticas para a Hipercolesterolemia Familiar: Uma Revisão da Literatura [PCSK9 e Hipercolesterolemia Familiar]**
Mutations in the Type 9 Proprotein Convertase Gene and New Therapeutic Approaches for Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review [PCSK9 e Familial Hypercholesterolemia]
DÉBORA ARAÚJO SILVA, CAROLINE PEREIRA DOMINGUETI*
- 46** | **Análise das prescrições de antimicrobianos da Farmácia Municipal de Carmo do Cajuru, Minas Gerais**
Analysis of antimicrobial prescriptions of the municipal pharmacy of Carmo do Cajuru, Minas Gerais
MARIANA M. COSTA^{1*}, APARECIDA A. FERREIRA², IGOR J. MARQUES², WARLEN E. DE QUEIROZ²
-

Fatores de risco da gravidez tardia

Late pregnancy risk factors.

Júlia C. O. Gomes; Caroline Pereira Domingueti*

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu , Divinópolis, MG, Brasil

Autor correspondente: Caroline Pereira Domingueti. ORCID: 0000-0001-7518-341X.
Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu
CEP: 35501-296. Telefone: (+55) (37) 99957-2442. E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 17/08/21; Data do Aceite: 03/12/21

Citar: Gomes JCO; Domingueti CP. Fatores de risco da gravidez tardia. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.4-1>

RESUMO

Atualmente, a participação feminina está ampliada em todas as esferas da vida, com isso, o abandono do protótipo patriarcal e do casamento prematuro se tornam cada dia mais comuns, pois as mulheres visam a conquista da independência financeira, as oportunidades de emprego e a decisão de querer ou não ter filhos. Dessa maneira, entende-se o porquê da diminuição de natalidade e do adiamento da maternidade. **Objetivo:** Abordar fatores pelos quais as mulheres têm escolhido adiar a maternidade e as dificuldades e consequências que isso pode resultar. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, exploratória e descritiva. Foram utilizados teses, periódicos, livros e artigos que podem ser encontrados em sites científicos. **Resultado e Discussão:** De acordo com os estudos encontrados, as mulheres têm adiado a gravidez por conseguir ampliar sua participação na sociedade e no mercado de trabalho associada à existência de mais recursos para controle da natalidade. A gestação após os 35 anos de idade é insegura para mulher e para o feto, pois esses podem sofrer complicações uma vez que a fertilidade da mulher começa a diminuir, aumentando a probabilidade de síndromes congênitas e macrossomias fetais, assim como é maior a possibilidade de a gestante desenvolver diabetes mellitus gestacional, hipertensão arterial gestacional e pré-eclâmpsia. **Conclusão:** Diante dos estudos abordados é possível afirmar que a priorização por projetos individuais tem grande influência no adiamento da maternidade, porém, quanto mais elevada é a idade da gestante, maiores serão as chances de existir complicações. A mulher e todos a sua volta devem se conscientizar dos riscos que possam surgir na gravidez tardia, bem como realizar as consultas e os exames pré-natais durante toda a gestação, a fim de receber orientações e cuidados necessários.

Palavras-chave: Complicações na Gravidez; Gestação de alto-risco; Gravidez; Idade Materna.

ABSTRACT

Currently, female participation is expanded in all spheres of life, with this, the abandonment of the patriarchal prototype and early marriage become increasingly common, as women aim to achieve financial independence, employment opportunities and the decision to want or not to have children. In this way, it is understood the reason for the decrease in birth rates and the postponement of motherhood. **Objective:** Address factors by which women have chosen to

postpone motherhood and the difficulties and consequences this can result. **Materials and Methods:** This is a narrative, exploratory and descriptive literature review. Theses, periodicals, books, and articles that can be found on scientific websites were used. **Results and Discussion:** According to the studies found, women have postponed pregnancy because they were able to expand their participation in society and in the job market associated with the existence of more resources for birth control. Pregnancy after 35 years of age is unsafe for the woman and the fetus, as these can suffer complications as the woman's fertility begins to decline, increasing the probability of congenital syndromes and fetal microsomes, as well as the greater the possibility of the pregnant woman develops gestational diabetes mellitus, gestational arterial hypertension and pre-eclampsia. **Conclusion:** Based on the studies discussed, it is possible to affirm that prioritizing individual projects has a great influence on postponing motherhood, however, the higher the age of the pregnant woman, the greater the chances of complications. The woman and everyone around her should be aware of the risks that may arise in late pregnancy, as well as carry out prenatal consultations and exams throughout the pregnancy, to receive necessary guidance and care.

Keywords: Pregnancy Complications; High-risk pregnancy; Pregnancy; Maternal Age.

INTRODUÇÃO

É um ciclo inigualável na vida de uma mulher o processo de gerar no próprio ventre seu filho. Porém, este evento não é significativo somente para a gestante, mas para todos ao seu redor como parceiro (a), familiares, amigos e a própria sociedade (SANTOS *et al.*, 2016), uma vez que seu corpo começará a sofrer expressivas modificações ao longo dos meses, como hormonais, fisiológicas e psicológicas (TOSTA *et al.*, 2017).

Atualmente a participação feminina tem sido ampliada em todas as esferas da vida, abandonando o protótipo definido pela sociedade patriarcal, em que a mulher tinha que se casar cedo e limitar-se a ficar em casa cuidando do lar e dos filhos (GIORDANI *et al.*, 2018). Desde modo, a diminuição de natalidade e o adiamento da maternidade podem ser explicados por diversos fatores, destacando-se a inserção da mulher no mercado de trabalho e a dedicação à formação acadêmica e profissional (ALVES *et al.*, 2021). A mudança no perfil de vida é um marco, pois na atualidade, as mulheres podem, majoritariamente, escolher a estabilidade financeira primeiro, e posteriormente decidir se terão ou não

filhos, pois esses demandam dedicação de tempo e dinheiro (CANHAÇO *et al.*, 2015).

Apesar de estar mais preparada psicologicamente para tomar essas decisões, a gravidez tardia não é conveniente em razão de preocupações obstétricas, visto que quanto mais idade a mulher tem, maiores serão as chances de haver complicações no parto devido aos riscos biológicos, como por exemplo, o envelhecimento dos óvulos (SANTOS *et al.*, 2016).

Schupp (2006) em seu estudo, aborda que a literatura não dispõe acerca de um consenso em relação àquilo que é definido como idade tardia. Determinados autores consideram 35 anos, enquanto outros 40 anos. Independentemente de qual seja a idade tardia, os riscos existem, sejam eles perinatais, sejam eles maternos.

Diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto, recém-nascido prematuro, maior chance de parto por cesárea e óbito fetal, são algum dos riscos que podem advir e estarem associados a gestação tardia (LEAN *et al.*, 2017). É de

suma seriedade a avaliação clínica complementada com exames preventivos para as mulheres que planejam uma gravidez tardia ou ainda aquelas que não planejaram, a fim de prevenir esses riscos (SCHUPP, 2006). Um acompanhamento diferenciado diante de uma gravidez tardia que leve em consideração as questões psicossociais e os problemas de saúde que possam surgir é extremamente importante (MARQUES E PONTELLI, 2019).

Em vista disso, surge a necessidade da realização deste trabalho acerca do tema, já que há poucos trabalhos atuais que abordam amplamente este assunto. Logo, este trabalho tem como objetivo abordar fatores pelos quais as mulheres têm escolhido adiar a maternidade e as dificuldades e consequências que isso pode resultar.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, exploratória e descritiva. Para elaboração do trabalho, foram utilizados teses, periódicos, livros e artigos que podem ser encontrados nos sites científicos Scielo, PubMed, no buscador eletrônico Google Acadêmico e no banco de dados do Ministério da Saúde. As seguintes palavras-chaves foram utilizadas para a busca dos artigos: Complicações na Gravidez, Gestação de alto-risco, Gravidez e Idade Materna. Não foi utilizado nenhum filtro de pesquisa para a busca dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fatores da Gravidez Tardia

A idade materna é considerada tardia quando ocorre na faixa etária de 35 anos ou mais (HUANG *et al.*, 2008), quando a gestante tem 45 anos ou mais já é considerada idade materna muito avançada (CANHAÇO *et al.*, 2015). Ao longo dos anos a fertilidade da mulher começa a diminuir, visto que, por condições biológicas há uma redução lenta da

função ovariana e menor resposta das gonadotrofinas hipofisárias (MAGNUS *et al.*, 2019). A quantidade e qualidade de óvulos produzidos não são as mesmas quando comparados àqueles de quando a mulher tem a idade ideal para reprodução humana que é de 20 a 29 anos, apontada pela literatura o melhor momento para engravidar, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (CZEIZEL, 1988).

Esse tipo de gravidez aumenta diariamente e mundialmente, especialmente em países que estão em desenvolvimento ou que já são desenvolvidos. De acordo com o Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC), de 2010 a 2014, o número de partos em geral no Brasil era de 14.564.103 e o de mulheres com idade entre 35 e 69 anos correspondiam à 1.647.172 (11,31%). Já entre 2015 e 2019 houve 14.593.081 partos no Brasil, sendo 2.112.503 (14,48%) correspondentes a mulheres com idade entre 35 e 69 anos (Tabela 1), ou seja, a taxa de gestantes que tiveram seus filhos em idade de risco subiu em 3,17% com o passar dos anos (BRASIL, 2021).

Tabela 1: Idade em que as mulheres tiveram filhos nos últimos anos no Brasil.

Idade da mãe	Ano (2010-2014)	Ano (2015-2019)
35 a 39 anos	1.304.729	1.686.463
40 a 44 anos	319.995	400.505
45 a 49 anos	20.779	23.709
50 a 54 anos	1.370	1.490
55 a 59 anos	218	228
60 a 64 anos	64	100
65 a 69 anos	17	8
Total	1.647.172	2.112.503

Fonte: Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC).

À medida em que os anos passam, as mulheres estão conseguindo cada vez mais espaço na sociedade e usufruindo de direitos semelhantes aos dos homens em vários âmbitos, como por exemplo as mesmas oportunidades de emprego. Dessa forma, a mulher que opta por se dedicar a uma graduação obtém mais chances de ser inserida no mercado de trabalho e, atinge assim uma certa independência financeira. Há também o fator de existir mais recursos para controle da natalidade atualmente, tais como camisinha, anticoncepcionais, DIU e outros, a fim de se evitar a gravidez. Consequentemente há mudanças nos padrões familiares em todas as esferas da vida cotidiana, inclusive no contexto sociofamiliar, adiando casamento e maternidade (SHUPP, 2006).

Dentre os fatores que podem gerar complicações em uma gravidez tardia, destacam-se os sociais e econômicos. A baixa escolaridade influencia significativamente nas questões básicas sobre o processo gestacional e até mesmo obstétrico. O apoio social é menor quando se trata de mulheres com baixa renda pois a desigualdade social pode refletir nas condições de vida e acesso a recursos de saúde. Outro fator importante a ser abordado é a espiritualidade sendo muito significativa na tomada de decisões na vida de indivíduos, até quando o assunto é saúde. (SOUZA *et al.*, 2016).

Bernardi *et al.* (2018) cita em sua obra outros inúmeros fatores que podem influenciar no atraso da maternidade, são eles: surgimento da pílula anticoncepcional na década de 60 que tornou a contracepção eficaz, segura e faz com que a mulher mais uma vez se questione da possibilidade de querer ter filhos ou não, realização de projetos individuais como prioridade, harmonização do trabalho e família, jovem demandar mais tempo para ter autonomia financeira atualmente, processo de construção da parentalidade, entre outros.

Riscos da Gravidez Tardia

A mulher que passa por uma gravidez tardia, seja ela planejada ou não, deve se informar de todos os riscos que podem ocorrer tanto para ela quanto para o recém-nascido, visto que, a taxa de mortalidade é notavelmente consistente e aumenta de três a quatro vezes correlacionando à idade ideal (LEAN *et al.*, 2017; BERG *et al.*, 2010). Além da idade avançada já ser um fator de risco para eventuais complicações, estar acima do peso, ter uma saúde física comprometida, fazer uso de tabaco e ingestão de bebidas alcólicas agrava mais a situação para possível hipertensão arterial, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia, mioma uterino, trabalho de parto extenso e na maioria das vezes necessidade de fazer o parto por cesárea (SCHUPP, 2006).

Além dos fatores de risco e complicações para a gestante, o feto ou recém-nascido também pode sofrer com abortos espontâneos, primeiras fezes feitas intraparto (mecônio), baixo peso ao nascer, macrosomia fetal, anomalias cromossômicas, bem como ainda, ocorrer hemorragias, distocias, entre outros (LEAN *et al.*, 2017).

O diabetes mellitus gestacional é caracterizado como "intolerância aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto". Representa cerca de 10% das gestantes com diabetes, visto que há resistência periférica da insulina a partir do segundo trimestre da gestação podendo ser causador de elevados índices de morbimortalidade perinatal, como macrosomia fetal e malformações fetais (BRASIL, 2012).

A Associação Médica Brasileira (2016), relata que a hipertensão arterial na gestação é responsável por aproximadamente 35% dos óbitos no Brasil com taxa de 140 a 160 mortes maternas a cada 100.000 nascidos vivos. Aumentando linearmente de acordo

com a idade, ou seja, quanto maior a idade, maior é a incidência para desenvolvimento de alterações cardiovasculares. Lean *et al.* (2017), comprova em seu estudo que a faixa etária avançada está isoladamente associada à hipertensão arterial, podendo causar sofrimento fetal, hemorragia puerperal, eclampsia e outros.

A pré-eclâmpsia é um quadro hipertensivo que pode surgir na gravidez, no parto ou no puerpério imediato. Ocorre após 20 semanas de gestação e com possibilidade de ser acompanhada de proteinúria (BRASIL, 2012). De acordo com Santos *et al.* (2009) essa complicação é relatada com maior frequência entre as mulheres mais velhas, com o dobro de risco de ser desenvolvida.

Outra complicação decorrente da idade materna avançada, é o descolamento prematuro da placenta, que consiste na separação da placenta da parede uterina antes do parto. A hipertensão arterial e pré-eclâmpsia são responsáveis por cerca de 50% dos casos de descolamento da placenta (BRASIL, 2012).

A incidência de tumor benigno no útero, também conhecido como mioma uterino, pode ser oito vezes maior na idade avançada. Em virtude disso, o risco de abortos espontâneos que vêm a ocorrer no segundo trimestre da gestação tem incidência de 7% (SALVADOR *et al.*, 2002).

De acordo com Benavides *et al.* (2019), a síndrome de Down possui relação direta com a idade materna avançada e é o distúrbio cromossômico mais comum. Essa associação se dá pelo envelhecimento dos ovócitos, quanto maior a faixa etária da mulher, mais predisposta ela estará para desenvolver uma gravidez trissômica. Uma mulher com gravidez tardia, tem 6,5 vezes mais chances de gerar um filho com síndrome de Down, quando assemelhado aquelas que possuem idade entre

20 e 34 anos. Este número aumenta 20,5 vezes quando se trata de uma mulher com idade acima de 40 anos (SANTOS *et al.*, 2006).

Entende-se que os riscos citados estão relacionados à idade materna, bem como os óbitos fetais estão relacionados a esses riscos (BRASIL, 2012). Em uma pesquisa feita na Noruega por Magnus *et al.* (2019), ocorreram 421 201 gestações durante o estudo e a taxa de aborto espontâneo em mulheres entre 25 e 29 anos foi de 9,8% enquanto mulheres acima de 45 anos essa taxa foi maior que 53%, ou seja, a taxa em mulheres com idade avançada é aproximadamente 6 vezes maior.

Alves *et al.* (2017) publicou um artigo na Revista Gaúcha de Enfermagem com um estudo transversal baseado em registro de prontuário de gestantes realizado no Centro de Atenção à Mulher no período de janeiro a julho de 2012, onde descreveu que foram selecionadas 430 mulheres com idade de 35 anos ou mais e que 334 (77,7%) dessas apresentaram complicações em sua gestação. Como descrito na Tabela 2, 95 mulheres apresentaram pré-eclâmpsia, 73 apresentaram diabetes mellitus gestacional, 54 apresentaram hipertensão gestacional, 50 apresentaram rotura prematura de membrana, 16 abortos e 14 óbitos fetais.

Uma pesquisa feita por Chan *et al.* (2008) em Hong Kong na China, através de um estudo de coorte retrospectivo em 606 gestantes com idade maior ou igual a 40 anos, evidenciou que 408 (67%) tiveram parto por cesárea, 278 (45,9%) diabetes mellitus gestacional, 63 (10%) pré-eclâmpsia e 56 (9%) bebês com baixo peso ao nascer.

Um estudo feito por Glasser *et al.* (2011) com tamanho amostral de 131 mulheres com idade de 45 anos ou mais em sua primeira gravidez, relatou que 56 (42,7%) tiveram diabetes mellitus

Tabela 2: Frequência de complicações maternas e fetais na gestação em idade avançada observada por diferentes estudos.

Autor/Ano	Localização	Faixa etária	Tamanho amostral	Resultados
Alves <i>et al.</i> , 2017	Pernambuco, Brasil	35 anos ou mais	430	PE (22%), DMG (17%), HG (12,6%), A (3,7%), OF (3,3%)
Chan <i>et al.</i> , 2008	Hong Kong, China	40 anos ou mais	606	DMG (45,9%), PE (10%), BBPN (9%), PC (67%)
Glasser <i>et al.</i> , 2011	Ramat Gan, Israel	45 anos ou mais	131	DMG (42,7%), HG (41,9%), PE (18,3%), BBPN (51,9%), PC (93,9%)
Santos <i>et al.</i> , 2009	Maranhão, Brasil	35 anos ou mais	141	PE (57,9%), RPM (12,9%), DMG (9%), PC (60,3%), BBPN (19,1%)
Andrade <i>et al.</i> , 2004	São Paulo, Brasil	35-39 anos	792	PP (12,5%/16,5%), BBPN (10,7%/15,7%),
		40 anos ou mais	236	RCF (8,6%/16,1%), OF (1%/5,5%)

Legenda: PE: Pré-eclâmpsia, DMG: Diabetes Mellitus Gestacional, HG: Hipertensão Gestacional, A: Aborto, OF: Óbito Fetal, BBPN: Bebê com Baixo Peso ao Nascer, PC: Parto por cesárea, RPM: Ruptura Prematura de Membrana, PP: Parto Prematuro, RCF: Restrição de Crescimento Fetal.

gestacional, 52 (41,9%) hipertensão gestacional (não incluindo 7 mulheres com hipertensão preexistente), 24 (18,3%) tiveram pré-eclâmpsia, 123 (93,9%) parto por cesárea e 60 bebês nasceram com baixo peso (51,9%).

Um estudo retrospectivo e transversal feito por Santos *et al.* (2009), entrevistou 141 mulheres grávidas no Serviço de Obstetria e Ginecologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão com idade acima ou igual a 35 anos e 85 (60,3%) tiveram parto por cesárea, 83 (59,7%) pré-eclâmpsia, 8 (9%) diabetes mellitus gestacional e 27 bebês nasceram com baixo peso (19,1%), 18 rupturas prematura de membrana (12,9%).

Andrade *et al.* (2004) realizou uma pesquisa retrospectiva por análise em 2004 na cidade de São Paulo (SP), em que descrevia 1028 gestantes com idade a partir de 35 anos. Dentre estas, 483 (47%) tiveram parto por cesárea. Quando se faz a divisão de idade, 792 dessas mulheres têm entre 35 e 39 anos e 98 (12,5%) delas tiveram partos

prematuros, 85 (10,7%) bebês com baixo peso ao nascer, 68 (8,6%) restrições de crescimento fetais e 8 (1%) óbito fetais. No grupo com idade acima de 40 anos se encontram 236 mulheres, destas, 39 (16,5%) tiveram parto prematuro, 37 (15,7%) bebês com baixo peso ao nascer, 38 (16,1%) restrições de crescimento fetais e 13 (5,5%) óbitos fetais.

Ao analisar os dados obtidos no estudo feito por Glasser *et al.* (2011) em que a faixa etária é a mais elevada quando comparada aos outros estudos, pode-se observar que o índice de Diabetes Mellitus Gestacional, Hipertensão Gestacional, Pré-Eclâmpsia e parto por cesárea, aumentou significativamente contrapondo a idade de 35 anos ou mais, ou seja, os riscos se elevam juntamente à idade.

As taxas de prematuridade e recém-nascidos com baixo peso ao nascer também foram altas, ampliando o índice de mortalidade perinatal, visto que o risco de morte em recém-nascido de baixo peso (menos de 1.500g) é 30 vezes maior em relação a recém-nascidos com 2.500g ou mais, isso significa

que a relação entre mortalidade e peso ao nascer é inversamente proporcional (SOARES *et al.*, 2010).

Observa-se que a frequência de número de parto normal diminuiu conforme a idade aumentou. Uma possível explicação para esse resultado seria a precaução médica, os partos por essa via não são indicados para gestantes com faixa etária igual ou superior a 35 anos, visto que nessa idade há maior predisposição do feto ser comprometido, conseqüentemente, assegura-se de um bom prognóstico e bem-estar fetal a realização do parto por cesariana (ANDRADE *et al.*, 2004).

Pré-natal na Gravidez Tardia

De acordo com o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco (BRASIL, 2012) disponibilizado pelo Ministério da Saúde, o objetivo da assistência pré-natal   intervir em um resultado desfavorável, de modo que amenize os riscos que a gestante e o feto estão expostos, garantindo assim, uma gesta o mais saudável para ambos a partir da institui o um tratamento precoce.

Para vários autores, a mulher com faixa etária elevada demonstra ter piores resultados perinatais. Para evitar ou minimizar as complica es que possam vir a ocorrer,   de extrema importância que a gestante busque um auxílio médico especializado e adequado desde o início da gravidez, visto que, se trata de uma gravidez de risco.   essencial que a equipe de profissionais de saúde acompanhe a gestante e seus familiares neste período, fornecendo todas as informa es, instru es e cuidados necessários, alertando-os da importância do pré-natal que proporciona diversas consultas, exames laboratoriais, físicos e ultrassonográficos (ALBERTINI *et al.*, 2019).

Diversos transtornos podem ser identificados com exames que utilizam o líquido amniótico, como por

exemplo a amnioscopia, uma endoscopia cervical uterina que não   usual pois   invasiva e   indicada para gesta es de risco. Essa possui como objetivo avaliar a cor e transparência do líquido amniótico e eventual presença de grumos, conforme a cor apresentada, pode ser indicativo de sofrimento fetal recente ou antigo, hemorragia, óbito fetal e outros, esse exame tem 90% de confiabilidade (BRASIL, 2012).

A ultrassonografia   um exame de rotina na gesta o e quando realizada entre a 11^a e a 14^a semana de gravidez usualmente conhecida como USG morfológica do primeiro trimestre de gesta o, possibilita a confirma o ou determina o da idade gestacional, diagnóstico de malforma es, rastreamento de anormalidades estruturais e síndromes g nicas, rastreamento de pr -eclâmpsia, restri o de crescimento intrauterino (PERALTA *et al.*, 2011).

Diante dos estudos expostos   fundamental expandir as informa es acerca da seriedade de uma gravidez tardia, evitando que distúrbios sejam desencadeados tanto para a mãe quanto para a criança, e que mais vezes as mulheres busquem desde o início da gesta o um acompanhamento pré-natal.

Poucos artigos originais atuais foram encontrados na literatura abordando amplamente os fatores e os riscos de uma gravidez tardia, consistindo em uma limita o do presente trabalho. Além disso, as pesquisas realizadas na popula o brasileira são escassas no que diz respeito a visão biomédica, uma vez que são mais focadas nos fen menos sociais da temática. Apesar disso, este trabalho abordou com robustez os principais fatores que levam as mulheres a optar por uma gravidez tardia e as principais complica es que podem advir desta decisão.

CONCLUSÃO

Vários são os fatores que fazem com que uma mulher escolha adiar a maternidade: priorização da independência financeira, cursar uma graduação, uso de métodos contraceptivos e até fatores sociais e econômicos. Entretanto diante dos estudos abordados é possível afirmar que quanto mais elevada é a idade da gestante, maiores serão as chances de existir complicações tanto maternas quanto perinatais. É fundamental que a mulher e todos a sua volta se conscientizem sobre os riscos que possam vir a surgir e imprescindivelmente realizar todas as consultas durante a gravidez, além de receber todas as orientações, cuidados necessários e dúvidas esclarecidas pelos profissionais de saúde.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ALBERTINI, D.T. Gravidez tardia: Complicações e dificuldades. 2019. Monografia (Pós-Graduação em Obstetrícia Multidisciplinar). Faculdade Sete Lagoas/FACSETE. Sete Lagoas, 2019. Disponível em: <http://faisa.edu.br/monografia/items/show/>

ALVES, T.S.F.; FRONZA, E.; STRAPASSON, M.R. Motivos associados a opção da mulher pela gestação tardia. **Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar**, v. 10, p. 29-44, 2021.

ALVES, N.C.C.; FEITOSA, K.M.A; MENDES, M.A.S.; CAMINHA, M.F.C. Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 38, n. 4, p. 2017-2042, 2017.

ANDRADE, P.C.; LINHARES, J.J.; MARTINELLI, S., ANTONINI, M.; LIPPI, U.G.; BARACAT, F.F. Resultados perinatais em grávidas com mais de 35 anos: estudo controlado. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstétrica**, v. 26, n. 9, p. 697-701, 2004.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Projetos diretrizes. Hipertensão na gravidez. 2016. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hipertensao-na-gravidez.pdf.

BERG, C.J.; CALLAGHAN, W.M.; SYVERSON, C.; HENDERSON, Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 6, p. 1302-1309, 2010.

BERNARDI, D.; FERES-CARNEIRO, T.; MAGALHAES, A.S. Entre o desejo e a decisão: a escolha por ter filhos na atualidade. **Contextos Clínicos**, v. 11, n. 2, p. 161-173, 2018.

BENAVIDES, L.A.; BARBOZA, A.M.P. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. **Acta Medica Costarrica**, v. 61, n. 4, p. 177-182, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Acesso em 04 de jan de 2021.

BRASIL. Ministério da saúde, Secretária de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual técnico: Gestação de alto risco. Brasília, 2012.

CANHACO, E.E.; BERGAMO, A.M.; LIPPI, U.G.; LOPES, R.G.C. Resultados perinatais em gestantes acima de 40 anos comparados aos das demais gestações. **Revista Einstein** (São Paulo), v. 13, n. 1, p. 58-64, 2015.

CHAN, B.C.P; LAO, T.T.H. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v.102, n. 3, p. 237-241, 2008.

CZEIZEL A. Maternal mortality, fetal death, congenital anomalies and infant mortality at an advanced maternal age. **Maturitas**, v. 1, p. 73- 81, 1988.

GIORDANI, R.C.F; PICCOLI, D.; BEZZERA, I.; ALMEIDA, CCB. Maternidade e amamentação: identidade, corpo e gênero. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 8, p. 2731-2739, 2018.

GLASSER, S.; SEGEV-ZAHAV, A.; FORTINSKY P.; GEDAL-BEER D.; SCHIFF E.; LERNER-GEVA, L. Primiparity at very advanced maternal age (≥ 45 years). **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 8, p.2548-2551, 2011.

HUANG, L.; SAUVE, R.; BIRKETT, N.; FERGUSSON, D.; WALRAVEN, C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. **Canadian Medical Association Journal**, v.178, n.2, p. 165-172, 2008.

LEAN, S.C.; DERRICOTT, H.; JONES, R.L.; HEAZELL, A.E.P. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v.12, n. 10, p 1-15, 2017.

MAGNUS, M.C.; WILCOX, A.J.; MORKEN, N.H.; WEINBERG, C.R.; HABERG, S.E. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. *The BMJ*, v. 364, n.869, 2019.

MARQUES, L.C.S.; PONTELLI, B.P.B. Gravidez tardia: percepção de mulheres acompanhadas pelas estratégias de família no interior de Minas Gerais. **Revista Enfermagem em Evidência**, v. 3, n. 1, p. 57-73, 2019.

PERALTA, C.; RICARDO, B. Ultrassonografia obstétrica entre a 11ª e a 14ª semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 1, p. 49-57, 2011.

SALVADOR E.; BIENSTOCK J.; BLAKEMORE K.J.; PRESSMAN E. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 186 n.5, p. 913-915.

SANTOS J. A.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PRIORE, S.E. Curvas de crescimento para crianças com Síndrome de Down, **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 21, n. 2, p. 144-8, 2006.

SANTOS, E.A.; XAVIER, E.A.; ANTUNES, I.F.R.S.; SILVA, R.L.;

GOMES, V.S.; CHAVES, V.M.; BRITO, W.A.A.S. Relato de experiência. Gravidez: será que a mulher conhece seu corpo? **Revista de Enfermagem**, v.19, n. 1, p.64-71, 2016

SANTOS, G.H.N.; MARTINS, M.G.; SOUSA, M.S.; BATALHA, S.J.C. O impacto da idade materna sobre os resultados perinatais e via de parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 7, p. 326-334, 2009.

SCHUPP TR. Gravidez após os 40 anos de idade: análise dos fatores prognósticos para resultados maternos e perinatais diversos. 2006. Tese (Doutorado em: Obstetrícia e Ginecologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP. São Paulo.

SOARES, E.S.; MENEZES, G.M.S. Fatores associados à mortalidade neonatal precoce: análise de situação no nível local. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 1, p. 51-60, 2010.

SOUZA, W.P.S.; OLIVEIRA, M.A.M.; MORAIS, T.I.S.; CARDOSO, P.S.; LIRA, E.C.S.; MELO, H.M.A. Gravidez tardia: relações entre características sociodemográficas, gestacionais e apoio social. **Boletim de Psicologia**, v. 66, n. 144, p. 47-59, 2016.

TOSTA, E. B. B.; SILVA, J. S. Gravidez após 35 anos: aspectos psicossociais que envolvem a maternidade tardia. 2017. Monografia (Bacharel em Enfermagem). Universidade Católica de Brasília/Brasília. URI: <https://repositorio.ucb.br:9443/jspui/handle/123456789/10220>.

Perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário

Perspectives of the Hospital Pharmacists in Veterinary

Tácio de M. Lima¹; Viviane de S. Magalhães²; Nathalie de L. S. Dewulf³; Angela F. Lopes³; Marília B. Visacri^{4*}

1. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro Integrado de Ciências da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Departamento de Parasitologia Animal, Hospital Veterinário, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

4. Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marília Berlofa Visacri, ORCID: 0000-0003-1433-4768.

Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz - Barão Geraldo, CEP: 13083-887, Campinas, São Paulo, Brasil.
Tel: +5519983582498. E-mail: mariberlofa@gmail.com

Data de Submissão: 09/08/21; Data do Aceite: 14/12/21

Citar: Lima TM; Magalhães VS; Dewulf NLS; Lopes AF; Visacri MB. Perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p. 10-17, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.4-2>

RESUMO

A qualificação do serviço de farmácia hospitalar no âmbito veterinário acompanha as demandas de assistência especializada no setor de saúde animal, promovidas pela expressiva expansão do mercado de animais de estimação em todo o mundo. Farmacêuticos hospitalares têm contribuído na assistência em saúde prestada ao paciente animal por meio da execução de atividades de gestão técnica da assistência farmacêutica, como seleção, aquisição, controle e distribuição de medicamentos, bem como na farmacotécnica por meio da manipulação de formas farmacêuticas, medicamentos antineoplásicos e nutrição parenteral. Ademais, também estão envolvidos em atividades na gestão clínica do medicamento, como a revisão da farmacoterapia e a provisão de informações sobre medicamentos aos veterinários e aos tutores. Neste ensejo, este artigo tem como objetivo apresentar e discutir as oportunidades e desafios relacionados à pesquisa, ensino, legislação e atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário.

Palavras-chave: Farmacêuticos; Assistência Farmacêutica; Animais; Animais de Estimação; Medicamentos Veterinários.

ABSTRACT

The significant expansion of the world pet market requires specialized assistance in animal health as well as specialized pharmaceutical services. In this context, hospital pharmacists have developed logistic activities such as selection, acquisition, control, and distribution of medicines. Pharmacists have been involved in manipulation of dosage forms, antineoplastic drugs, and parenteral nutrition. Moreover, the role of the pharmacist in veterinary care has been expanded to provide clinical services such as medication review and medication counseling for veterinarians and pet owners. This article aims to present and discuss the opportunities and challenges related to research, teaching, legislation, and the role of hospital pharmacists in the veterinary field.

Keywords: Pharmacist; Pharmaceutical Services; Animals; Pets; Veterinary Drugs.

INTRODUÇÃO

Registros da metade do século XX demonstram a recente atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário. Em 1965, a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade da Califórnia (EUA) recrutou o primeiro farmacêutico, em tempo integral, para estabelecer serviços providos por farmacêuticos e fornecer subsídios para tomada de decisão terapêutica em seu hospital veterinário (CAPRILE, 1989). Em 1982, há relato da implementação de um serviço conduzido por farmacêutico no hospital veterinário da Universidade de Washington (EUA), que mostrou a viabilidade e o custo-benefício de empregar farmacêuticos hospitalares para gerenciar o sistema de distribuição de medicamentos (JINKS, PAULSEN, 1982). No Brasil, relatos demonstram a contratação de farmacêuticos hospitalares no fim da década de 90 no hospital veterinário do Centro Universitário de Rio Preto (Unirp), em São Paulo. A partir de 2010, houve contratações em hospitais veterinários de Universidades Federais (UF), como em Goiás (UFG) em 2012, Mato Grosso (UFMT) em 2014, na Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) em 2017 (Comunicação pessoal).

Profissionais atuantes em hospitais veterinários atendem a uma diversidade de pacientes que contemplam diferentes espécies animais provenientes de ambiente silvestre, de criação e de estimação. Os animais do último grupo são aqueles que mais demandam atendimento ambulatorial e internações hospitalares no Brasil (BEN *et al.*, 2014). Dados do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN) apontam que, no ano de 2019, o mercado brasileiro obteve um faturamento líquido na produção e comercialização de produtos veterinários de 6,5 bilhões de reais (SINDAN, 2020). Neste mesmo ano, a Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação (ABINPET) alcançou um faturamento de aproximadamente 4,1 bilhões de

reais no segmento de medicamentos veterinários, o que representa um aumento de 15% comparado ao ano anterior (ABINPET, 2019). Diante da expansão do mercado veterinário e das questões relacionadas ao estilo de criação, longevidade e importância dada ao animal de estimação na sociedade contemporânea, percebemos demanda crescente por serviços de saúde especializados ofertados aos pacientes animais.

Apesar da efervescência do setor veterinário em nosso país, apenas em 2013 foi reconhecida a especialidade farmacêutica, Farmácia Veterinária, por meio da Resolução de nº 572/2013 do Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2013). Após quase uma década deste marco regulatório, essa área de atuação profissional ainda é pouco explorada (MARTINS *et al.*, 2017; DOS REIS *et al.*, 2012; SBRAFH, 2019) e apresenta importantes oportunidades e desafios, sendo necessário um grande esforço da classe farmacêutica para superá-los (Tabela 1). Entre os desafios podemos destacar a falta de regulamentação da especialidade, visto que o farmacêutico veterinário não está regulamentado no código 2234-45 (Farmacêutico Hospitalar e Clínico), definida pela Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) do Ministério do Trabalho, o que impacta no reconhecimento desta área como atividade do profissional farmacêutico assim como as suas atribuições neste nicho do mercado de trabalho brasileiro. A falta desta classificação também pode gerar problemas trabalhistas, uma vez que obriga o farmacêutico atuante na farmácia hospitalar veterinária a ser cadastrado no código geral de família, 2234-05. Na prática, o cadastro incorreto pode desfavorecer o empregador e o empregado em relação às questões trabalhistas, assim como de responsabilidades técnicas (RT), uma vez que as RTs não serão correspondentes ao código de CBO cadastrado (BRASIL, 2021).

Tabela 1 - Desafios, ações e perspectivas relacionados à Farmácia Hospitalar Veterinária

Desafios	Ação / Instituições	Perspectivas
Inclusão da farmácia veterinária no código 2234-45 da CBO.	CFF, Ministério do Trabalho.	Melhoria da qualidade da assistência à saúde do paciente veterinário
Desenvolvimento de legislação sobre atuação do farmacêutico em atividades privativas como no controle de antimicrobianos e psicofármacos de uso veterinário.	Cooperação CFF e CFMV visando: - Elaboração de legislações que incluam o farmacêutico para registro de hospitais veterinários. - Revisão de normas vigentes: IN 25/2012 no que tange à comercialização das substâncias sujeitas a controle especial destinadas ao uso veterinário; IN 11/2005 para definir a atuação do farmacêutico na manipulação de medicamentos oncológicos na área veterinária.	
Fiscalização das atividades privativas do farmacêutico como: responsabilidade técnica de dispensação de medicamentos de controle especial fabricados para uso humano, manipulação de formas farmacêuticas e gestão do medicamento.	Intensificação das fiscalizações por parte dos CRFs em atividades privativas do farmacêutico já definidas.	
Formação do Farmacêutico ou Graduação em Farmácia	Introdução na matriz curricular de disciplinas (obrigatórias ou optativas) relacionadas à Assistência Farmacêutica no âmbito veterinário. Ofertar campo de estágios curriculares obrigatórios ou não obrigatórios em Hospitais Veterinários. Criação de cursos de especialização e de residência em farmácia hospitalar veterinária.	Formação de profissionais com competências específicas para atuação na Assistência Farmacêutica no âmbito da saúde animal.
Pesquisa Literatura técnico-científica Evento científico	Desenvolvimento de: - pesquisas na área da farmácia hospitalar veterinária; - materiais técnico-científicos para apoiar a prática do farmacêutico veterinário no âmbito hospitalar; - organização de eventos especializados na área.	Ampliação do conhecimento, estímulo da troca de experiências e embasamento científico para a atuação do profissional na área de Farmácia Hospitalar veterinária.

CBO, Classificação Brasileira de Ocupações; CFF, Conselho Federal de Farmácia; CFMV, Conselho Federal de Medicina Veterinária; CRFs, Conselhos Regionais de Farmácia; IN, Instrução Normativa; MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Além disso, há uma lacuna no rigor do controle da cadeia de medicamentos para uso animal, como já estabelecido para os de uso humano. Destacamos o exemplo dos medicamentos considerados de controle especial, regulados pela Portaria nº 344 de 1998, do Ministério da Saúde, que imputa ao farmacêutico a obrigatoriedade da dispensação e controle destes medicamentos (BRASIL, 1998). Na prática clínica veterinária, é comum o uso de medicamentos humanos em animais, entretanto, o rigor existente para os medicamentos controlados de uso em humanos não é aplicado aos medicamentos veterinários, incluindo aqueles com ação direta no sistema nervoso central (SBRAFH, 2019). Esta situação promove riscos à saúde pública, especialmente relacionados ao acesso facilitado e possível uso abusivo desses medicamentos por humanos (MOTA *et al.*, 2005). Questões como a resistência bacteriana, causada pelo uso indevido de antimicrobianos no âmbito animal, também podem afetar o ser humano. O aumento do contato entre animais e seres humanos leva a um maior risco de infecções e transmissão cruzada de características de resistência dos microorganismos. Em 2003–2004, uma pesquisa determinou a frequência de *Staphylococcus spp* resistente à metilina em animais de companhia, identificando traços de resistência à metilina em 40% da população (PALMA *et al.*, 2020). Dessa forma, instituições veterinárias que não contam com a atuação de farmacêuticos podem expor à sociedade a riscos relacionados ao não cumprimento do necessário controle rigoroso dos referidos medicamentos, além da possibilidade de incorrer em infrações no âmbito ético e sanitário.

O uso racional de medicamentos é objetivo prioritário entre as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar, as quais estão contempladas tanto na gestão técnica da assistência farmacêutica quanto na gestão clínica do medicamento (CORRER *et al.*, 2011). As atividades da gestão técnica da

assistência farmacêutica se configuram como oportunidades de crescimento profissional no âmbito veterinário, visto que se ampara em sólida literatura científica que comprova a efetividade da atuação do farmacêutico hospitalar em todo o ciclo técnico-logístico, o qual abrange ações de seleção, programação, aquisição, armazenamento, farmacotécnica hospitalar, distribuição de medicamentos e insumos de interesse à saúde (SBRAFH, 2019). Entretanto, dados sobre a implementação e o desenvolvimento de atividades de gestão clínica do medicamento, se mostram ainda incipientes, no que tange à assistência à saúde do animal e suas especificidades (DOS REIS *et al.*, 2012; FONSECA *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2017). Atribuições clínicas, como a revisão da farmacoterapia, são necessárias e devem ser incentivadas, a fim de proporcionar a efetividade e segurança do tratamento proposto ao animal (SBRAFH, 2019). Destaca-se, ainda, que atividades consideradas norteadoras ao desenvolvimento de práticas seguras de uso de medicamentos, como a farmacovigilância, são incipientes no âmbito da saúde animal (WALLIS *et al.*, 2019) e se apresentam como desafios para a qualificação da assistência farmacêutica na área veterinária.

Na prática, observamos que a área da oncologia veterinária serve de exemplo. Estudos demonstram irregularidades nas estruturas físicas, equipamentos e na formação profissional para realização da manipulação de medicamentos antineoplásicos. Tais serviços, em sua maioria, não contam com farmacêuticos na instituição (EDERY, 2017; KLAHN, 2014; PUCCI *et al.*, 2018). Tal situação infringe o disposto na Instrução Normativa 11 de 2005 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), que descreve que o farmacêutico é responsável pela manipulação e manutenção da qualidade das preparações magistrais e oficiais até a sua dispensação ao cliente (BRASIL, 2005). Ademais, ao que está disposto na Resolução da

Diretoria Colegiada da ANVISA nº 220 de 2004, que aprova o Regulamento Técnico para funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica, estipula ser o farmacêutico responsável técnico pelas atividades de farmácia, que inclui a preparação de medicamentos, conforme as Boas Práticas de Preparação da Terapia Antineoplásica (ANVISA, 2004). Ressalta-se que, o não cumprimento destas normas, imputa risco à saúde do animal, do tutor deste animal e do profissional manipulador, bem como o risco ambiental, como a contaminação da água e do solo, devido à produção de aerossóis e do manejo inadequado de resíduos de serviços de saúde (PUCCI *et al.*, 2018; SBRAFH, 2019).

Ainda na prática clínica do âmbito veterinário, o farmacêutico se depara com uma importante dificuldade no manejo do tratamento medicamentoso, uma vez que na sua formação não são abordados conceitos básicos relacionados à saúde animal, assim como de farmacoterapia destinada a esta população, visto a demanda por atendimento de diversas espécies animais com características fisiológicas extremamente distintas, o que impacta diretamente na terapêutica (DAVIDSON, 2019). Dessa forma, o farmacêutico necessita de qualificação para desenvolver competências (conhecimento, habilidades e atitudes) relacionadas à atuação na área veterinária (DAVIDSON, 2019). No Brasil, são escassas as disciplinas, assim como as atividades de vivência prática, relacionadas ao tema da farmácia veterinária nos cursos de graduação em Farmácia (BRASIL, 2017; FONSECA *et al.*, 2017). Este cenário também é observado no âmbito da pós-graduação, frente à ausência, até o presente momento, de cursos de especialização ou de residência na área de farmácia hospitalar no âmbito veterinário em nosso país. Aqueles que almejam tal formação, encontram cursos promovidos por associações internacionais altamente especializadas, como

American College of Veterinary Pharmacists, Society of Veterinary Hospital Pharmacists e Veterinary Pharmacy Association.

Apesar do cenário descrito, a farmácia veterinária vem ganhando espaço e se mostrando relevante no Brasil. Em 2019, a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (Sbrafh) publicou uma cartilha indicando os serviços hospitalares, a farmacotécnica hospitalar e a farmacovigilância como as atribuições e atividades dos farmacêuticos hospitalares no âmbito veterinário (SBRAFH, 2019). Esta publicação foi resultado de uma iniciativa colaborativa entre farmacêuticos e docentes atuantes na farmácia hospitalar no âmbito veterinário, oriundos de sete instituições brasileiras distintas incluindo universidades públicas, faculdades privadas e hospitais veterinários universitários. Adicionalmente, estes profissionais promoveram o I Encontro de Farmacêuticos Hospitalares no âmbito Veterinário (Enfarvet), durante o congresso da Sbrafh, no mesmo ano. Diante do cenário de expansão da farmácia veterinária e aliado à escassez de publicações nesta área, a publicação da referida cartilha tem como um de seus objetivos difundir as atividades do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário, bem como elucidar peculiaridades no cuidado da saúde animal.

Ainda no Brasil, outro importante evento especializado na área foi realizado em 2020, trata-se do I Simpósio de Farmácia Veterinária, promovido pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ, 2020). O evento contou com aproximadamente 2.200 solicitações de inscrição e 53 trabalhos científicos foram submetidos para apreciação, despertando interesse em alunos de graduação e pós-graduação, além de farmacêuticos que atuam na área. A elevada procura pelo simpósio evidencia a franca expansão desta área, bem como fortalece

todo o esforço despendido pelos profissionais e pesquisadores envolvidos no processo da prática e do ensino da farmácia veterinária.

Assim, percebe-se que as perspectivas para a farmácia hospitalar no âmbito veterinário envolvem oportunidades e desafios. É um mercado novo e suas necessidades ainda não estão completamente identificadas. Órgãos de regulação, como o MAPA e o Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), tendem a incluir a obrigatoriedade do farmacêutico em novas legislações, como para registros de produtos, boas práticas de produção e registro de hospitais e clínicas veterinárias. Ainda, espera-se que os Conselhos Regionais e Federal de Farmácia possam estreitar relações com entidades da área da veterinária a fim de elaborar normas, fiscalizar e garantir o cumprimento das atividades privativas do farmacêutico visto sua importância para a sociedade e os profissionais já atuantes na área possuem um papel importante nesta evolução. Essas normas e legislações devem garantir a segurança dos profissionais, a qualidade do serviço e aprimorar o cuidado com a saúde e bem-estar

animal. Ademais, a atuação do farmacêutico em hospitais veterinários impacta positivamente na saúde animal, uma vez que promove uma terapia adequada e individualizada ao paciente veterinário, bem como agrega segurança na disponibilização de medicamentos de forma a garantir sua qualidade e no desenvolvimento clínico e acadêmico, contribuindo valiosamente com a equipe multiprofissional (DAVIDSON, 2019; JINKS, PAULSEN, 1982).

Considerando as prospecções para o mercado de saúde animal, visto que as entidades deste ramo estimam aumento na produção e comercialização de produtos veterinários para os próximos anos, seguindo os crescimentos dos anos anteriores (ABINPET, 2019; SINDAN, 2020), urge a necessidade de ciência, dos profissionais farmacêuticos, veterinários entre outros envolvidos, sobre as crescentes oportunidades e desafios relacionados à farmácia veterinária, da necessidade de desenvolver pesquisas, discutir legislações e estruturar o ensino com o objetivo de promover o Uso Seguro e Racional de Medicamentos na Saúde Animal (Figura 1).

Figura 1 - Esquema de perspectivas da atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário



AGRADECIMENTOS: Não se aplica.

CONFLITO DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ABINPET. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO. 2019 Mercado Pet Brasil. Disponível em: <http://abinpet.org.br/> Acesso em: 17 setembro 2020.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o regulamento técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 23 de setembro de 2004. Brasília: **ANVISA**, 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/rdc0220_21_09_2004.html

BEN, A.L.; IANEGITZ, A.P.; WOSIACKI, S.R.; MUNHOZ, P.M. Casuística retrospectiva dos diagnósticos clínicos e solicitações de exames laboratoriais na rotina do HV-UEM, durante o período de 2011 e 2012. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 1, p. 59, 2014. DOI: 10.4025/revcivet.v1i2.24949

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Instrução Normativa Nº 11, de 8 de Junho de 2005. Brasília, 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/instrucoes-normativas/instrucao-normativa-mapa-no-11-de-08-06-2005.pdf/view>

BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução nº 6, de 19 de outubro de 2017. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/docman/outubro-2017-pdf/74371-rces006-17-pdf/file>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html

BRASIL. Ministério do Trabalho. Classificação Brasileira de Ocupações (org.). Informações Gerais. 2021. Disponível em: <http://www.mteco.gov.br/cbsite/pages/informacoesGerais.jsf#6> Acesso em: 23 de novembro 2021.

CAPRILE, K.A. Veterinary Pharmacy. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 2, n. 2, p. 83–91, 1989. DOI: 10.1177/089719008900200205

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 572 de 25 de abril de 2013. Dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas, por linhas de atuação. Brasília: CFF, 2013. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/572.pdf>

CORRER, C.J.; OTUKI, M.F.; SOLER, O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 3, p. 41-49, 2011. DOI: 10.5123/S2176-62232011000300006

DAVIDSON, G. Introduction to Veterinary Pharmacy. In: MEALEY, K.L. (ed). *Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing*. 1ª ed., Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019.

DOS REIS, A.G.; GUIMARÃES, P.M.; ATIQUÉ, T.S.C.; FURINI, A.A.C. Análise de potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital veterinário do noroeste paulista como ferramenta do serviço de farmácia hospitalar para reduzir suas reais manifestações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 2, p. 291–298, 2012.

EDERY, E.G. Chemotherapy drug handling in first opinion small animal veterinary practices in the United Kingdom: results of a questionnaire survey. **Veterinary Record**, v. 180, n. 21, p. 518, 2017. DOI: 10.1136/vr.104154

FONSECA, B.C.O.; FORGERINI, M.; ZORZIN, L.C.D.; MARTINS, M.R.; MATROIANNI, P.C.; LOPES, A.F.; CUNHA, P.H.J.; DEWULF, N.L.S. Use of trigger tool to identify Adverse Drug Events in dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 42, n. 1, e109720, 2020. DOI: 10.29374/2527-2179.bjvm109720

FONSECA, B.C.O.; MARTINS, M.R.; ZORZIN, L.C.D.; LOPES, F.M.; CUNHA, P.H.J.; DEWULF NLS. O impacto do ensino de farmácia hospitalar no hospital veterinário da Universidade Federal de Goiás. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 2, p. 60–64, 2017. DOI: 10.5216/ref.v14i2.46023

JINKS, M.J.; PAULSEN, L.M. Pharmaceutical services in a veterinary hospital and clinic. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 39, n. 4, p. 619–621, 1982.

KLAHN, S. Chemotherapy safety in clinical veterinary oncology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, n. 5, p. 941-963, 2014. DOI: 10.1016/j.cvsm.2014.05.009

MARTINS, M.R.; THOMAZ, D.V.; SILVÉRIO, R.M.; MACHADO, T.S.; ZORZIN, L.C.D.; MARTINS, A.F.; CUNHA, P.H.J.; PROVIN, M.P.; DEWULF, N.L.S. Avaliação das prescrições medicamentosas de um hospital veterinário: uma contribuição dos serviços clínicos farmacêuticos. *Revista de Biotecnologia & Ciência*, v. 6, n. 2, p. 38–45, 2017.

MOTA, R.A.; DA SILVA, K.P.C.; DE FREITAS, M.F.L.; PORTO, W.J.N.; DA SILVA, L.B.G. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.

PALMA, E.; TILOCCA, B.; RONCADA, P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: an overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1914, 2020. DOI: 10.3390/ijms21061914

PUCCI, M.B.; FRACÁCIO, C.P.; JARK, P.C. Riscos ocupacionais na oncologia veterinária: avaliação do

conhecimento de médicos veterinários brasileiros sobre a administração e manipulação de fármacos antineoplásicos. **Ars Veterinaria**, v. 34, n. 1, p. 39-45, 2018. DOI: 10.15361/2175-0106.2018v34n1p39-45

SBRAFH. SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR. Câmara Técnica Atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário (Sbrafh). Atuação do farmacêutico hospitalar no âmbito veterinário. São Paulo: **Sbrafh**, 2019. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5e06484dddade.pdf> Acesso em: 28 agosto 2020.

SINDAN. SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL. Disponível em: <http://www.sindan.org.br/> Acesso em: 15 setembro 2020.

UFRRJ. UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO. Anais do I Simpósio de Farmácia Veterinária. Rio de Janeiro: UFRRJ, 2020. Disponível em: https://drive.google.com/file/d/1uqHWC_D1M76jak4hiUr5907XSTTKO5_5/view

WALLIS, J.; FLETCHER, D.; BENTLEY, A.; LUDDERS, J. Medical Errors Cause Harm in Veterinary Hospitals. **Frontiers in Veterinary Science**. v. 6, n. 12, p. 1-7, 2019. DOI: 10.3389/fvets.2019.00012

Avaliação da coleta de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso descartados pelos consumidores em farmácias e drogarias em Minas Gerais, Brasil

Assessment of the collection of expired and unused household medicines discarded by consumers in pharmacies and drugstores in Minas Gerais, Brazil

Pamela Souza Almeida Silva Gerheim^{1*}; Gabrielle Rabelo Quadra²; Mariana Garcia Nepomuceno³; Maurílio de Souza Cazarim³; Leonardo Meneghin Mendonça⁴

1. Departamento de Farmacologia. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

2. Departamento de Biologia. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

3. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia. Farmácia. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

4. Departamento de Farmácia. Instituto de Ciências da Vida. Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: Pamela Souza Almeida Silva Gerheim. ORCID: 0000-0001-6825-0370

Departamento de Farmacologia, ICB, UFJF.

Rua José Lourenço Kelmer, s/n, Campus Universitário, São Pedro, Juiz de Fora, MG, CEP 36036-900

Telefone: +55 (32) 2102-3210. E-mail: pamela.souza@uff.edu.br

Data de submissão: 26/07/21; Data do aceite: 24/11/21

Citar: Gerheim PSAS; Quadra GR; Nepomuceno MG; Cazarim MS3; Mendonça LM. Avaliação da coleta de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso descartados pelos consumidores em farmácias e drogarias em Minas Gerais, Brasil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p.18-31, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.4-3>

RESUMO

Estabelecimentos farmacêuticos podem contribuir com a coleta de medicamentos domiciliares descartados pela população; no entanto, não se tem dimensão dessas iniciativas em Minas Gerais (MG). Assim, os objetivos deste trabalho foram investigar e descrever a cobertura das iniciativas de coleta de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, descartados pelos consumidores, realizada em farmácias e drogarias de MG. Foi realizado um estudo transversal, por meio de questionário *on-line* próprio, respondido por farmacêuticos do estado. Foram obtidas 439 respostas válidas, de 189 cidades de MG. O ponto de coleta foi identificado em 45,6% dos estabelecimentos. As principais razões atribuídas a esta existência foram a necessidade de atendimento à legislação municipal (45,2%) e a coleta voluntária (40,8%). A grande maioria recolheu menos de 5 kg de medicamentos/mês, com média mensal estimada de 2,6 Kg por estabelecimento. Após a coleta, a maior parte realizou a separação dos medicamentos conforme a classificação dos Grupos (30,6%) e o encaminhamento para incineração (49,0%). Não foram identificadas dificuldades ou problemas relacionados à existência do ponto de coleta para 82,0% dos respondentes. Dos estabelecimentos que não apresentam ponto de coleta, as principais razões para a ausência foram o custo relacionado à destinação final (49,8%) e a baixa demanda por parte da população (23,5%). Este estudo trouxe um importante panorama acerca da coleta de medicamentos domiciliares descartados pelos consumidores em estabelecimentos farmacêuticos mineiros. Há necessidade evidente de ampliar a conscientização ambiental dos profissionais e consumidores.

Palavras-chave: Assistência Farmacêutica; Logística Reversa; Uso de Medicamentos; Poluição Ambiental.

ABSTRACT

Pharmaceutical establishments can contribute to the collection of household medicines discarded by the population. However, there is no dimension of these initiatives in Minas Gerais (MG), Brazil. Therefore, the aim of this study was to investigate and describe the coverage of collection of expired or unused household medicines discarded by consumers carried out in pharmacies and drugstores in MG state. A cross-sectional study was carried out, using an online questionnaire completed by MG pharmacists. A total of 439 valid responses were obtained from 189 MG cities. The existence of a collection point was identified in 45.6% of establishments. The main reasons attributed to this existence were the need to comply with municipal legislation (45.2%) and voluntary collection (40.8%). The vast majority collected less than 5 kg of medication/month, with an estimated monthly average of 2.6 kg per establishment. After collection, most performed the separation of medicines according to the classification of the Groups (30.6%) and sent to incineration (49.0%). No difficulties or problems related to the existence of the collection point were identified for 82.0% of respondents. Among the establishments that do not have a collection point, the main reasons for the absence were the cost related to the final destination (49.8%) and the low demand on the part of the population (23.5%). This study provided an important overview of the collection of household medicines discarded by consumers in pharmaceutical establishments in MG, Brazil. It is important to increase the environmental awareness of professionals and consumers.

Keywords: Pharmaceutical services; Reverse logistics; Drug utilization; Environmental pollution.

INTRODUÇÃO

Muitos medicamentos vencidos ou em desuso são descartados pela população através do lixo doméstico, do vaso sanitário ou da pia (FERNANDES, *et al.*, 2020; FERNANDES, *et al.*, 2021; QUADRA *et al.*, 2019). Os medicamentos descartados nas lixeiras podem ser utilizados de forma indevida por crianças, animais ou outras pessoas que encontrarem esses produtos, como catadores de materiais recicláveis, com risco aumentado de uso inadequado, abuso e intoxicação (BERGEN *et al.*, 2015; RAMOS *et al.*, 2017). Além disso, o descarte inadequado do medicamento pode levar a importantes danos ambientais (BILA, DEZOTTI, 2003). Quando alcançam as estações de tratamento de água e esgoto, os ativos farmacêuticos não são completamente removidos, visto que essas estações são desenhadas principalmente para remoção de nutrientes e matéria orgânica (ALVARINO *et al.*, 2018; PATEL *et al.*, 2019).

Os resíduos farmacêuticos vêm sendo encontrados em todos os ambientes, seja solo, sedimento, águas superficiais e subterrâneas, e até mesmo na água potável (AUS DER BEEK *et al.*, 2016; PATEL *et al.*, 2019). Em um trabalho recentemente publicado por nosso grupo de pesquisa, foram identificados nove micropoluentes, incluindo fármacos usados no tratamento do diabetes mellitus e hipertensão arterial, em amostras de água do Rio Paraibuna, que corta a cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais (QUADRA *et al.*, 2021). Além desses, os autores identificaram outros 116 produtos químicos, sendo a maioria produtos farmacêuticos.

Uma vez no ambiente, esses ativos farmacêuticos podem trazer diversas consequências que variam desde efeitos para a biota local, chegando até os seres humanos, com risco de gerar efeitos toxicológicos, endócrinos e ecológicos (CHATURVEDI *et al.*, 2021; KÜMMERER, 2010;

MEZZELANI *et al.*, 2018; RICHMOND *et al.*, 2017; SANTOS *et al.* 2010). Em concentrações identificadas no ambiente, os fármacos já mostraram toxicidade em algas, bactérias e insetos aquáticos (LOCATELLI *et al.*, 2011; MACHADO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2016). Somado ao efeito do ativo isolado, temos os efeitos das misturas dessas substâncias, visto que no ambiente vários compostos estão presentes ao mesmo tempo (CLEUVERS, 2003; 2004). Além disso, o descarte de medicamentos de maneira contínua expõe o ambiente a longo prazo, causando efeitos crônicos (KÜMMERER, 2010; O'FLYNN *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2019).

Assim, é evidente que o descarte de medicamentos pela população deve ser feito de forma segura, com vistas a preservar a saúde pública e o meio ambiente. Nesse sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em 2009, um regulamento que permitiu a farmácias e drogarias participarem de programas de coleta de medicamentos a serem descartados pela comunidade (ANVISA, 2009). Mais recentemente, em 05 de junho de 2020, foi publicado o Decreto nº 10.388 que trata da logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso descartados pelos consumidores, em todo o território nacional, com cronograma de estruturação e implementação para os próximos cinco anos (BRASIL, 2020).

Dessa forma, os objetivos desta pesquisa foram investigar e descrever a cobertura e o impacto das iniciativas de coleta de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, descartados pelos consumidores, realizada em farmácias e drogarias de Minas Gerais.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal, sendo a coleta de dados feita entre os meses de

setembro de 2020 e janeiro de 2021, por meio de um questionário via *Google Forms* (plataforma *on-line* e gratuita) preenchido por farmacêuticos responsáveis técnicos por farmácia ou drogaria no estado de Minas Gerais, Brasil.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE: 34338620.0.0000.5147). A população participante foi informada da finalidade do estudo pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo manifestada a concordância em participar da pesquisa na primeira seção do formulário *on-line*.

A elaboração do questionário estruturado baseou-se nos objetivos do estudo e na literatura sobre a problemática da poluição por fármacos (BOUND, VOULVOULIS, 2005; QUADRA *et al.* 2019; SEEHUSEN, EDWARDS, 2006). Após a elaboração da versão inicial, o questionário foi avaliado por três pesquisadores com *expertise* nas áreas de epidemiologia, farmacoeconomia e toxicologia para sugestões e adequações. Na fase seguinte, o instrumento foi testado em um estudo piloto com seis farmacêuticos responsáveis técnicos por farmácias em Minas Gerais, para análise do nível de entendimento das perguntas e aceitabilidade do questionário. Os participantes desse estudo piloto não foram incluídos na pesquisa.

Uma vez manifestada a concordância em participar da pesquisa, o voluntário respondeu acerca da presença (Respondente 1; R1) ou ausência (Respondente 2; R2) do ponto de coleta no estabelecimento. Para cada uma das respostas (presença/ausência do ponto), houve um conjunto distinto de perguntas que o respondente foi direcionado, conforme Quadro 1. Além disso, todas as perguntas tinham a opção de preferência por não responder ou não saber.

Quadro 1: Questões do formulário, tipo de resposta e opções para preenchimento, conforme o perfil do respondente.

Questões (variáveis de estudo)	Tipo de resposta (Opções)	Respondente
Município do estabelecimento	Nome da cidade (seleção da cidade a partir de lista)	R1 e R2
Natureza do estabelecimento	Múltipla escolha (Público; Privado; Prefiro não responder -PNR)	R1 e R2
Características do ponto de coleta	Múltipla escolha (Permanente; Eventual; PNR)	R1
Razões para a existência do ponto de coleta	Caixa de seleção/Resposta curta (Por iniciativa de coleta voluntária; Para atender a legislação municipal; PNR; Outros)	R1
Quantidade aproximada de produtos coletados	Múltipla escolha (Menos de 1 Kg/mês ou campanha; Entre 1 e 5 Kg/mês ou campanha; Entre 5 e 10 Kg/mês ou campanha; Mais de 10 Kg/mês ou campanha; PNR)	R1
Informações sobre o pós-coleta	Caixa de seleção/Resposta curta (Não há identificação/separação; Separação por classes farmacêuticas; Separação conforme classificação de grupos; Separação por princípio ativo; Separação por forma farmacêutica; PNR; Outros)	R1
Destinação final dos medicamentos coletados	Caixa de seleção/Resposta curta (Incineração; Aterro sanitário; Conforme PGRSS; PNR; Outros)	R1
Identificação de pontos negativos da coleta	Resposta curta	R1
Instrução dada ao consumidor sobre o descarte	Caixa de seleção/Resposta curta (Descarte no lixo comum; Descarte na pia ou vaso sanitário; Entrar em contato com a Vigilância Sanitária; Encaminhar à farmácia da prefeitura municipal; Não é dada essa informação ao (a) cidadão (ã); PNR; Outros)	R2
Razões para a ausência do ponto de coleta	Caixa de seleção/Resposta curta (Necessidade de pagamento para destinação final; Outro local já oferece essa coleta e não há demanda; Não há demanda pela falta de engajamento da população; Sobrecarga de atividades obrigatórias ou falta de funcionários para realizar a atividade; PNR; Outros)	R2

NR: Prefiro não responder/não sei. **R1:** respondente com ponto de coleta presente no estabelecimento; **R2:** respondente com ponto de coleta ausente no estabelecimento.

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram ser responsável técnico por farmácia ou drogaria em Minas Gerais, com idade igual ou superior a 18 anos, não havendo restrição de gênero, cor/etnia, escolaridade e classe social.

O link para preenchimento do questionário foi enviado por e-mail a 7.450 farmacêuticos do estado, pelo Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais (CRF/MG). Adicionalmente, a divulgação do link para preenchimento do questionário foi realizada pela Vigilância Sanitária (VISA) de Juiz de Fora e pelas plataformas de mídia social Instagram (@coletademedicamentos) e WhatsApp (bola de neve digital).

Para o cálculo do número amostral mínimo foi usada a abordagem descrita por Triola (2003) onde não se tem conhecimento prévio do valor da proporção a ser estimada, conforme a fórmula:

$$n^* = \frac{z_{\alpha}^2 0,25}{M^2}$$

Onde n^* é o número amostral estimado (considerando a população como infinita), Z_{α} é o valor crítico da distribuição normal padrão com probabilidade acumulada igual a 95% e M é a margem de erro pré-especificada. Esta fórmula acima considera a amostragem para uma população infinita. A correção para uma população finita foi aplicada segundo a fórmula:

$$n = \frac{Nn^*}{(N + n^* - 1)}$$

Onde N é o tamanho da população e n é o número amostral corrigido para a população finita. Estes cálculos consideraram que a distribuição da proporção pode ser aproximada por uma distribuição normal.

Para o cálculo, foi considerando o total de 10.639 estabelecimentos farmacêuticos registrados em Minas Gerais, em 2020, excluindo-se as distribuidoras de medicamentos, laboratórios de análises clínicas e transportadoras de medicamentos (CRFMG, 2020). Diante disso, 372 respostas foi considerado o tamanho amostral mínimo para estimar a taxa de estabelecimentos farmacêuticos do estado de Minas Gerais que dispõe de pontos de coleta de medicamentos vencidos ou em desuso, considerando uma margem de erro de 5% e intervalo de confiança de 95%.

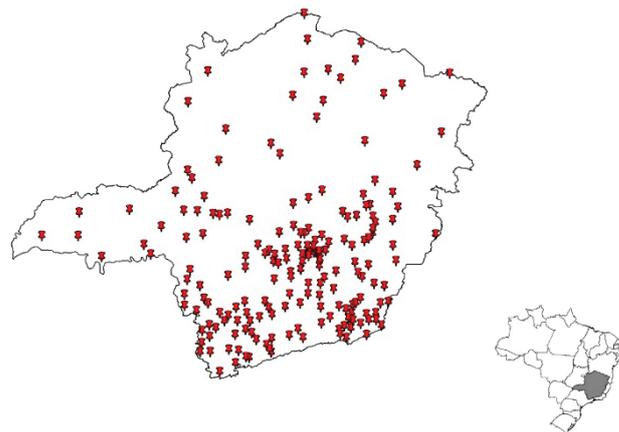
As análises dos resultados foram feitas conforme

natureza das respostas aos questionários, se quantitativas ou qualitativas. Os dados quantitativos foram apresentados em porcentagem por estatística descritiva, utilizando o programa Microsoft Excel®. As análises qualitativas, para o tipo de resposta curta, basearam-se em análise de conteúdo e categorização (BARDIN, 2015). Para os testes de associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do X^2 (qui-quadrado). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* GraphPad Prism® versão 5.0 (San Diego, CA), considerado como significativo os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram obtidas 441 respostas ao questionário, sendo consideradas 439 respostas válidas. Desse total, foram identificados respondentes de 189 diferentes cidades no estado de Minas Gerais (Figura 1).

Figura 1: Distribuição dos estabelecimentos farmacêuticos que responderam ao questionário acerca da coleta de medicamentos domiciliares descartados pelos consumidores. O desenho no canto inferior direito destaca o contorno do Brasil e a localização do estado de Minas Gerais.



Metade dos respondentes declarou não haver ponto de coleta no estabelecimento farmacêutico no qual é responsável técnico, enquanto foram identificados pontos de coleta (permanente ou eventual) para descarte de medicamento domiciliar vencido ou inutilizado em 45,6% dos estabelecimentos que responderam à pesquisa (Tabela 1).

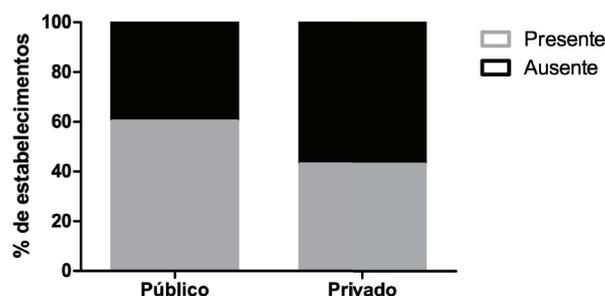
Tabela 1: Características dos estabelecimentos farmacêuticos segundo a presença ou ausência de ponto de coleta para descarte de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso pelos consumidores em Minas Gerais (n = 439), 2021.

Variáveis	n	%
Presença do ponto de coleta de medicamentos domiciliares		
Sim	200	45,5
Não	221	50,3
Prefiro não responder/não sei	18	4,1
Natureza do estabelecimento com ponto de coleta		
Público	65	32,5
Privado	131	65,5
Prefiro não responder/não sei	4	2
Natureza do estabelecimento sem ponto de coleta		
Público	43	19,5
Privado	174	78,7
Prefiro não responder/não sei	4	1,8

Dos estabelecimentos que apresentaram a coleta de medicamentos domiciliares, foram identificados representantes de 107 diferentes cidades do estado de Minas Gerais, com predominância de respostas de Juiz de Fora (25,0%) e Belo Horizonte (7,0%). Dentre os municípios que relataram a existência dos pontos de coleta, 77,6% possuem população menor que cem mil habitantes.

A maioria dos estabelecimentos com tais pontos de coleta pertenceram ao setor privado (65,5%; Tabela 1). Apesar disso, quando avaliada a relação entre a presença/ausência de pontos de coleta de medicamentos domiciliares e a natureza do estabelecimento observou-se que houve maior frequência de pontos de coleta entre os estabelecimentos públicos quando comparado aos estabelecimentos privados (60,2% versus 43%, respectivamente; $p = 0,0021$; Figura 2).

Figura 2: Relação entre a presença e a ausência de ponto de coleta para descarte de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso por consumidores no estabelecimento farmacêutico e a natureza do estabelecimento público (n= 108) ou privado (n = 305), em Minas Gerais, 2021.



A grande maioria dos estabelecimentos que declarou apresentar ponto de coleta manteve ponto fixo de recebimento para descarte dos medicamentos domiciliares (78,5%), sendo que o atendimento à legislação municipal (45,2%) e a iniciativa de coleta voluntária (40,8%) foram as principais razões citadas para a existência do ponto (Tabela 2).

Dentre os estabelecimentos com ponto de coleta permanente, aproximadamente 80,0% recolheram menos de 5 kg de medicamentos por mês (Tabela 2). Com base nesses dados, estimou-se que a quantidade média mensal foi de 2,6 Kg de medicamentos coletados por estabelecimento farmacêutico. Sendo assim, é possível estimar que ao longo de um ano, os estabelecimentos pesquisados com ponto de coleta permanente contribuíram com descarte ambientalmente correto de cerca de 3 a 7 toneladas de medicamentos.

Adicionalmente, a maioria dos estabelecimentos com ponto de coleta eventual coletaram menos de 5 kg de medicamentos por campanha, sendo que 51,4% declararam não haver frequência definida para a realização das campanhas de coleta, enquanto 11,4% relataram realizar as atividades mensal ou trimestralmente e 17,1% coletaram os medicamentos conforme demanda apresentada pela população.

Tabela 2: Características dos estabelecimentos farmacêuticos com ponto de coleta para descarte domiciliar de medicamentos vencidos ou em desuso pelos consumidores em Minas Gerais (n = 200), 2021.

Variáveis	n	%
Tipo de ponto de coleta		
Permanente (Ponto Fixo)	157	78,5
Eventual (Coleta pontual)	35	17,5
Prefiro não responder/não sei	8	4
Percepção do profissional acerca das razões para a existência de ponto de coleta		
Para atender a legislação municipal	103	45,2
Iniciativa voluntária	93	40,8
Outras razões	15	7,5
Prefiro não responder/não sei	17	6,6
Quantidade aproximada de medicamentos domiciliares recolhidos		
Ponto permanente (kg/mês)		
< 1	53	33,8
1 - 5	73	46,5
5 - 10	14	8,9
> 10	4	2,5
Prefiro não responder/não sei	13	8,3
Ponto eventual (Kg/campanha de coleta)		
< 1	13	37,1
1 - 5	13	37,1
5 - 10	1	2,9
> 10	2	5,7
Prefiro não responder/não sei	6	17,1
Identificação e separação dos medicamentos pós-coleta		
Separação conforme a classificação dos Grupos (A a E)	66	30,6
Separação por classes farmacêuticas	36	16,7
Separação por forma farmacêutica	30	13,9
Não há identificação/separação	56	25,9
Outras	11	5,1
Prefiro não responder/não sei	17	7,9
Destinação final dos medicamentos		
Incineração	119	49,0
Conforme Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde	105	43,2
Outras	8	3,3
Prefiro não responder/não sei	11	4,5

Após a coleta, a maioria dos estabelecimentos fez a separação dos medicamentos conforme a classificação dos Grupos A a E (30,6%) ou por classe farmacêutica (16,7%), ao passo que 25,9% dos respondentes disseram não fazer separação ou identificação dos produtos recolhidos (Tabela 2). Quanto à destinação final, 49% declararam que os medicamentos passam por incineração, enquanto 43,2% disseram que a destinação ocorreu conforme o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS).

A grande maioria dos respondentes (82,0%) apontou não identificar dificuldade ou problema relacionado à existência do ponto de coleta no estabelecimento como ilustrado no comentário do respondente: *“Não vejo dificuldades”*. Dentre aqueles que identificaram dificuldades ou problemas, foram mais citados o desconhecimento da população acerca do serviço de coleta (4,5%) e os custos relacionados à destinação final dos medicamentos (4,0%), como ilustrado nesses comentários dos

respondentes: *“Ainda há muitas pessoas que desconhecem a existência do ponto de coleta”, “Conscientizar mais a população”, “Volume torna cara a coleta, por isso que é eventual”*.

Dos estabelecimentos que não apresentam a coleta de medicamentos, houve representantes de 125 diferentes cidades do estado de Minas Gerais, com predominância de respostas de Belo Horizonte (17,2%). Destes, 78,7% pertenceram ao setor privado e 19,5% ao setor público. Quando os farmacêuticos foram questionados acerca da instrução feita ao consumidor sobre o descarte dos medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso na ausência do ponto de coleta no seu estabelecimento, foram mais citadas a orientação para entrega dos produtos na farmácia da prefeitura municipal (33,9%) ou o contato com a vigilância sanitária (21,3%) (Tabela 3). No entanto, um quinto dos respondentes declararam não fornecer esse tipo de informação aos cidadãos.

Tabela 3: Características dos estabelecimentos farmacêuticos sem ponto de coleta para descarte de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso em Minas Gerais (n = 221), 2021.

Variáveis	n	%
Instrução dada ao consumidor para descarte dos medicamentos domiciliares		
Encaminhar à farmácia da prefeitura municipal	75	33,9
Entrar em contato com a vigilância sanitária	47	21,3
Procurar algum estabelecimento que tenha coleta	11	5,0
Não é dada essa informação ao (a) cidadão (a)	46	20,8
Outros	26	11,8
Prefiro não responder/não sei	16	7,2
Percepção do profissional acerca das razões para a ausência de ponto de coleta		
Necessidade de pagamento para a destinação final	127	49,8
Não há demanda pela falta de engajamento da população	60	23,5
A prefeitura (ou outro local) já faz esse tipo de trabalho e não há demanda	22	8,6
Outras razões	21	8,2
Prefiro não responder/não sei	25	9,8

Dentre as razões atribuídas à ausência de um ponto de coleta no estabelecimento, as principais percepções dos farmacêuticos respondentes foram a necessidade de pagamento para a destinação final adequada dos medicamentos, citada por 49,8%, e a ausência de demanda pela falta de engajamento da população, citada em 23,5% dos questionários.

DISCUSSÃO

O presente estudo constitui-se de um levantamento e caracterização abrangente acerca da disponibilidade de pontos de descarte de medicamentos domiciliares pelos consumidores em estabelecimentos farmacêuticos em Minas Gerais. Tal serviço foi identificado em 200 estabelecimentos, localizados em 107 municípios mineiros.

Cabe destacar que a maior parte dos municípios que relataram a existência dos pontos de coleta possuem população menor que 100 mil habitantes. Este resultado merece destaque visto que as cidades com esse porte populacional não foram incluídas no Decreto Federal nº 10.388 de 2020, no qual há obrigatoriedade do sistema de logística reversa de medicamentos. O Decreto abrange apenas municípios com população superior a 100 mil habitantes, sendo um ponto fixo de recebimento para cada 10 mil habitantes (BRASIL, 2020). No entanto, somente 33 municípios mineiros possuem mais de 100 mil habitantes, sendo que 96,0% das cidades no estado apresentam população menor que esta (IBGE, 2020). Isto merece destaque porque, evidentemente, todos os municípios apresentam demanda por ponto de coleta de medicamento a serem descartados pelos consumidores, uma vez que a prevalência do uso de medicamento na população geral brasileira é alta (BERTOLDI *et al.*, 2016).

A maioria dos estabelecimentos farmacêuticos que

declarou a existência do ponto de coleta apresentou ponto permanente (fixo) de recolhimento dos medicamentos, sendo o atendimento à legislação municipal uma das razões citadas pelos farmacêuticos para o oferecimento do serviço. A partir desses dados, foi possível identificar alguns municípios mineiros que apresentam lei relacionada à coleta de medicamentos descartados pela população, dentre eles Ipatinga (Lei nº 2.868 de 05 de maio de 2011), Juiz de Fora (Lei nº 13.442, de 10 de agosto de 2016) e Montes Claros (Lei nº 5.092 de 10 de outubro de 2018) (IPATINGA, 2011; JUIZ DE FORA, 2016; MONTES CLAROS, 2018). Resguardadas as particularidades, as legislações trazem em comum a necessidade de pontos de coleta de medicamentos em estabelecimentos farmacêuticos para recolhimento desses produtos vencidos ou não utilizados descartados pela população, bem como a destinação ambientalmente adequada desses resíduos, com penalidades previstas diante do descumprimento dos dispositivos.

Além do atendimento à legislação municipal, outra razão igualmente importante atribuída à existência do ponto de coleta, citada por mais de 40% dos respondentes, foi a iniciativa de coleta voluntária dos estabelecimentos. De fato, para a grande maioria das cidades não foi identificada lei municipal acerca da temática, o que evidencia a importância da participação voluntária para o descarte pós-consumo. Nesse sentido, o farmacêutico pode desempenhar papel essencial para o descarte correto de medicamentos, reforçando a responsabilidade social e ambiental desse profissional, contribuindo para a saúde dos catadores e outros trabalhadores em materiais recicláveis, que possam ter contato com esses resíduos farmacêuticos se descartados no lixo doméstico e, também, na diminuição dos impactos desses produtos sobre o meio ambiente (OLIVEIRA, 2016).

Adicionalmente, os resultados do presente estudo evidenciaram que, dentre os estabelecimentos com ponto de coleta permanente, aproximadamente 80,0% recolheram menos de 5 kg de medicamentos por mês. Apesar de poder parecer pouco, foram estimados que, ao longo de um ano, apenas os estabelecimentos pesquisados contribuíram com a destinação adequada de 3 a 7 toneladas de medicamentos. Nesse sentido, considerando-se os estabelecimentos farmacêuticos de Minas Gerais com potencial para coletar os medicamentos descartados pela população (Drogarias, Farmácias com manipulação, Farmácias homeopáticas e alopáticas e Farmácia pública) podem-se extrapolar essas estimativas para um quantitativo aproximado de 190 a 480 toneladas de medicamentos que anualmente seriam destinados de forma adequada para descarte.

Tais estimativas são de extrema relevância, visto que a coleta de medicamentos por estabelecimentos farmacêuticos impede que toneladas de medicamentos alcancem o ambiente, reduzindo desequilíbrios ambientais. Souza e colaboradores (2021) demonstraram os impactos positivos da implementação da logística reversa de medicamentos, inclusive corroborando os objetivos de desenvolvimento sustentável. Para tal, é de fundamental necessidade a conscientização ambiental por parte da população. Apesar disso, grande percentual de pessoas relata nunca ter recebido informações sobre o descarte adequado de medicamentos (RAMOS *et al.*, 2017). Uma recente pesquisa realizada com pessoas residentes em municípios do Vale do Jequitinhonha, em Minas Gerais, apontou que 64,1% jogam os medicamentos vencidos ou em desuso no lixo doméstico e 17,3% descartam no vaso sanitário (FERNANDES *et al.*, 2021). Por outro lado, nesse mesmo estudo, apenas 14,9% dos entrevistados declararam levar o medicamento vencido

para a farmácia. Assim, ainda que os estabelecimentos farmacêuticos possuam pontos de coleta de medicamentos, caso a população não tenha conhecimento da importância do descarte e destinação adequada, o engajamento será limitado.

Nessa direção, a presente pesquisa apontou que em ambos os grupos de farmacêuticos, cujos estabelecimentos apresentassem ou não o ponto de coleta de medicamentos, foram citados como pontos negativos o desconhecimento da população acerca do serviço de coleta, bem como a falta de engajamento da população. Esses achados sugerem que apenas a instalação de pontos de coleta de medicamentos ou atividades eventuais de recolhimento não são suficientes para gerar mudanças de hábito nos consumidores. Essas ações devem vir acompanhadas de estratégias eficientes e permanentes de comunicação e educação em saúde da população, orientação e campanhas educativas acerca das práticas corretas para guarda e descarte de medicamentos, bem como sobre os riscos ambientais causados pelo descarte incorreto destes produtos.

Outro fato importante a ser considerado são as razões apontadas para a inexistência do ponto de coleta nos estabelecimentos, sendo que a maioria citou os custos envolvidos com a destinação final dos produtos. Interessante perceber que somente 4,0% dos respondentes cujo estabelecimento apresentou ponto de coleta citaram os custos relacionados ao descarte como um ponto negativo. Isto pode ser decorrente de não haver necessariamente custo adicional para o estabelecimento com ponto de coleta, visto que os medicamentos coletados podem não ultrapassar o quantitativo contratado da empresa responsável pelos serviços de transporte e destinação final dos resíduos de saúde, conforme previsto no Plano de

Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS) do estabelecimento.

O receio de elevação dos gastos do estabelecimento farmacêutico com a destinação final desses produtos parece explicar, em parte, o fato de os pontos de coleta terem sido mais frequentes entre os estabelecimentos públicos que aqueles privados. No entanto, em função do grande potencial de coleta desses pontos localizados em estabelecimentos privados, é importante a avaliação custo/benefício que a implantação de um ponto de coleta de medicamentos pode gerar. Em Belo Horizonte, por exemplo, que é a capital do estado com uma população estimada de 2,5 milhões de pessoas (IBGE, 2020), grande parte dos estabelecimentos que participaram da pesquisa eram privados e não apresentavam ponto de coleta, onde é esperado um grande consumo de medicamentos, bem como necessidade de descarte adequado.

Apesar da boa representatividade dos respondentes nesta pesquisa, o número de municípios participantes é um pouco superior a 22,0% das cidades do estado. Assim, estudos futuros envolvendo maior representação das cidades trarão uma dimensão mais precisa para estimar a taxa de estabelecimentos farmacêuticos que apresentam pontos de coleta de medicamentos. Adicionalmente, a alta taxa encontrada de 45,5% dos respondentes como declarantes de pontos de coleta no estabelecimento pode ter se dado em função do grande número de participantes localizados em Juiz de Fora, a qual apresenta lei municipal acerca da obrigatoriedade de farmácias e drogarias disponibilizarem pontos de coleta de medicamentos domiciliares. Além desse, pode ter gerado um viés nesta pesquisa a maior motivação para responder o questionário nos estabelecimentos onde o ponto de coleta estava presente.

CONCLUSÕES

Este estudo evidenciou um panorama em que há significativo número de estabelecimentos farmacêuticos em Minas Gerais cumprindo importante papel social e ambiental através do recolhimento de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso descartados pelos consumidores, oferecendo uma alternativa segura para a destinação de medicamentos, com redução do descarte ambientalmente inadequado.

É importante destacar que, dentre os municípios mineiros, os municípios em que não se aplica o decreto federal para logística reversa de medicamentos representaram maior percentual de estabelecimentos com sistemas de descarte de medicamentos. O custo agregado com o sistema de logística reversa parece não ser um ponto negativo para a progressão destas iniciativas.

Adicionalmente, há necessidade de ampliar a conscientização social e ambiental dos profissionais e consumidores para os riscos relacionados ao descarte incorreto de medicamentos com ações eficientes e permanentes de Educação em Saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais (CRF/MG) e à Vigilância Sanitária (VISA) de Juiz de Fora pela colaboração para divulgação da pesquisa ao público-alvo. Agradecemos também à Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (PROPP/BIC) da Universidade Federal de Juiz de Fora pelo apoio financeiro e ao Grupo de Trabalho de Resíduos e Meio Ambiente do CRF/MG pelo auxílio na elaboração e adequação da pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSE: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARINO, T.; LEMA, S.S.J.; OMIL, F. Understanding the sorption and biotransformation of organic micropollutants in innovative biological wastewater treatment technologies. **Science of The Total Environment**, v. 615, p. 297–306, 2018. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.278
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Brasília, Distrito Federal. 2009. Disponível em: https://website.cfo.org.br/wp-content/uploads/2010/02/180809_rdc_44.pdf. Acesso em: 26 jul 2021.
- AUS DER BEEK, T.; WEBER, F.A.; BERGMANN, A.; HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A.; KÜSTER, A. Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, p. 823–835, 2016. DOI: 10.1002/etc.3339
- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2015.
- BERGEN, P.J.; HUSSAINY, S.Y.; GEORGE, J.; KONG, D.C.M.; KIRKPATRICK, C.M.J. Safe disposal of prescribed medicines. **Australian Prescriber**, v. 38, n. 3, p. 90–92, 2015. DOI: 10.18773/austprescr.2015.031
- BERTOLDI, A.D.; PIZZOL, T.S.D.; RAMOS, L.R.; MENGUE, S.S.; LUIZA, V.L.; TAVARES, N.U.L.; FARIAS, M.R.; OLIVEIRA, M.A.; ARRAIS, P.S.D. Perfil sociodemográfico dos usuários de medicamentos no Brasil: resultados da PNAUM 2014. **Revista de Saúde Pública**, n. 50 (supl 2): 1-11. 2016. DOI: 10.1590/S1518-8787.2016050006119
- BILA, D.M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Revista Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523–530, 2003.
- BOUND, J.P.; VOULVOULIS, N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. **Environmental Health Perspectives**, v. 113(12), p. 1705–1711, 2005. DOI: 10.1289/ehp.8315
- BRASIL. **Decreto nº 10.388, de 5 de junho de 2020**. Institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Brasília, Distrito Federal. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/decreto-n-10.388-de-5-de-junho-de-2020-260391756>. Acesso em: 20 jun 2021.
- CHATURVEDI, P.; SUKLA, P.; GIRI, B.S.; CHOWDHARY, P.; CHANDRA, R.; GUPTA, P.; PANDEY, A. Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: a review on emerging contaminants. **Environmental Research**, n. 194, 110664, 2021. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110664.
- CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. **Toxicology Letters**, v. 142 (3), p. 185–194, 2003. DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00068-7.
- CLEUVERS, M. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 59 (3), p. 309–315, 2004. DOI: 10.1016/S0147-6513(03)00141-6.
- CRFMG. Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais. **Estatísticas**. Disponível em: <https://www.crfmg.org.br/site/Institucional/Estatisticas>. Acesso em: 22 maio 2020.
- FERNANDES, M.A.; GODOI, B.B.; CARDOSO, R.S.; FERREIRA, G.S.; BODEVAN, E.C.; ARAÚJO, L.U.; SANTOS, D.F. Práticas de descartes de medicamentos: resultados preliminares no Vale do Jequitinhonha, MG, Brasil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 22–33, 2021. DOI: 10.29327/226760.3.1-3.
- FERNANDES, M.R.; FIGUEIREDO, R.C.; SILVA, L.G.; ROCHA, R.S.; BALDONI, A.O. Armazenamento e descarte dos medicamentos vencidos em farmácias caseiras: problemas emergentes para a saúde pública. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, p.1-6, 2020. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO5066
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Cidades e Estados**. População estimada [2020]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 15 jun 2021.
- IPATINGA. **Lei nº 2.868, de 05 de maio de 2011**. Disciplina o descarte, o recolhimento e a destinação de medicamentos vencidos como proteção ao meio ambiente e à saúde pública do município de Ipatinga. Disponível em: <https://leismunicipais.com.br/a/mg/i/ipatinga/lei-ordinaria/2011/286/2868/lei-ordinaria-n-2868-2011-disciplina-o-descarte-o-recolhimento-e-a-destinacao-de-medicamentos-vencidos-como-protecao-ao-meio-ambiente-e-a-saude-publica-do-municipio-de-ipatinga>. Acesso em: 09 nov. 2021.

JUIZ DE FORA. **Lei nº 13.442, de 10 de agosto de 2016.** Dispõe sobre a participação de farmácias, drogarias, distribuidoras e laboratórios farmacêuticos no descarte na destinação final de medicamentos vencidos ou impróprios para consumo e dá outras providências. Disponível em: <https://leismunicipais.com.br/a/mg/j/juiz-de-fora/lei-ordinaria/2016/1345/13442/lei-ordinaria-n-13442-2016-dispoe-sobre-a-participacao-de-farmacias-drogarias-distribuidoras-e-laboratorios-farmacuticos-no-descarte-na-destinacao-final-de-medicamentos-vencidos-ou-improprios-para-o-consumo-e-da-outras-providencias>. Acesso em: 09 nov. 2021.

KÜMMERER, K. Pharmaceuticals in the environment. **Annual review of environment and resources**, v. 35, p. 57-75, 2010.

LOCATELLI, M.A. F.; SODRÉ, F. F.; JARDIM, W. F. Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 6, n. 3, p. 385–393, 2011. DOI: 10.1007/s00244-010-9550-1

MACHADO, K.C.; GRASSI, M.T.; VIDAL, C.; PESCARA, I.C.; JARDIM, W.F.; FERNANDES, A.N.; SODRÉ, F.F.; ALMEIDA, F.V.; SANTANA, J.S.; CANELA, M.C.; NUNES, C.R.O.; BICHINHO, K.M.; SEVERO, F.J.R. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging contaminants in drinking and source waters in Brazil. **Science of The Total Environment**, v. 572, p. 138–146, 2016. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.210

MEZZELANI, M.; GORBI, S.; REGOLI, F. Pharmaceuticals in the aquatic environments: evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. **Marine Environmental Research**, n. 140, p. 41-60, 2018. DOI: 10.1016/j.marenvres.2018.05.001

MONTES CLAROS. **Lei nº 5.092, de 10 de outubro de 2018.** Dispõe sobre o descarte de medicamentos vencidos ou não utilizados, de uso humano ou veterinário e dá outras providências. Disponível em: <https://portal.montesclaros.mg.gov.br/lei/lei-5092-de-10-de-outubro-de-2018>. Acesso em: 09 nov. 2021.

O'FLYNN, D.; LAWLER, J.; YUSUF, A.; PARLE-MCDERMOTT, A.; HAROLD, D.; MC CLOUGHLIN, T. HOLLAND, L.; REGAN, F.; WHITE, B. A review of pharmaceutical occurrence and pathways in the aquatic environment in the context of a changing climate and the COVID-19 pandemic. **Analytical Methods**, v. 13(5), p. 575-594, 2021. DOI: 10.1039/d0ay02098b

OLIVEIRA, W.L. Descarte correto de medicamentos: uma responsabilidade dos farmacêuticos que atuam na atenção primária. **Experiências exitosas de farmacêuticos no SUS**. Conselho Federal de Farmácia, n. 4, p. 16-24, 2016.

PATEL, M.; KUMAR, R.; KISHOR, K.; MLSNA, T.; PITTMAN JR.; C.U., MOHAN, D. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal methods. **Chemical Reviews**, v. 119, p. 3510–3673, 2019. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00299

PEREIRA, C.D.S.; MARANHO, L.A.; CORTEZ, F.S.; PUSCEDDU, F.H.; SANTOS, A.R.; RIBEIRO, D.A.; CESAR, A. GUIMARÃES, L.L. Occurrence of pharmaceuticals and cocaine in a Brazilian coastal zone. **Science of the Total Environment**, v. 548-549, p. 148–154, 2016. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.01.051

QUADRA, G.R.; SILVA, P.S.A.; PARANAÍBA, J.R.; JOSUÉ, I.I.P.; SOUZA, H.; COSTA, R.; FERNANDEZ, M.; VILAS-BOAS, J.; ROLAND, F. Investigation of medicines consumption and disposal in Brazil: A study case in a developing country. **Science of The Total Environment**, v. 671, p. 505-509, 2019. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.334

QUADRA, G.R.; LI, Z.; SILVA, P.S.A.; BARROS, N.; ROLAND, F.; SOBEK, A. Temporal and Spatial Variability of Micropollutants in a Brazilian Urban River. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 81, p. 142–154, 2021. DOI: 10.1007/s00244-021-00853-z

RAMOS, H.M.P.; CRUVINEL, V.R.N.; MEINERS, M.M.M.A.; QUEIROZ, C.A.; FALATO, D. Descarte de medicamentos: uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais. **Ambiente & Sociedade**, n. 4, p. 149-174, 2017. DOI: 10.1590/1809-4422asoc0295r1v2042017

RICHMOND, E. K.; GRACE, M. R.; KELLY, J. J.; REISINGER, A. J.; ROSI, E. J.; WALTERS, D. M. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) are ecological disrupting compounds (EcoDC). **Elementa: Science of the Anthropocene**, 5. Art 66, p. 2-8, 2017. DOI: 10.1525/elementa.252

SANTOS, L.H.; ARAÚJO, A.N.; FACHINI, A.; PENA, A.; DELERUE-MATOS, C.; MONTENEGRO, M.C.B.S.M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, p. 45–95, 2010. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100

SEEHUSEN, D.A.; EDWARDS, J. Patient practices and beliefs concerning disposal of medications. **The Journal**

of the American Board of Family Medicine, v. 19(6), p. 542-547, 2006. DOI: 10.3122/jabfm.19.6.542

SOUZA, H.O; COSTA, R.S.; QUADRA, G.R.; FERNANDEZ, M.A.S. Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way? **Sustainable**

Chemistry and Pharmacy, v. 21, 100428, 2021. DOI: 10.1016/j.scp.2021.100428

TRIOLA, M. **Elementary Statistics**. 13a ed., Pearson: Boston, 2018.

Mutações no Gene da Pró-proteína Convertase Tipo 9 e Novas Abordagens Terapêuticas para a Hipercolesterolemia Familiar: Uma Revisão da Literatura [PCSK9 e Hipercolesterolemia Familiar]

Mutations in the Type 9 Proprotein Convertase Gene and New Therapeutic Approaches for Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review
[PCSK9 e Familial Hypercholesterolemia]

Débora Araújo Silva, Caroline Pereira Domingueti*

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, Brasil.

Autor correspondente: Caroline Pereira Domingueti. ORCID: 0000-0001-7518-341X
Universidade Federal de São João Del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, MG, Brasil
CEP: 35501-296. Telefone: (+55) (37) 99957-2442 E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Data de submissão: 28/08/21; Dada do aceite: 17/11/21

Citar: Silva DA; Domingueti CP. Mutações no Gene da Pró-proteína Convertase Tipo 9 e Novas Abordagens Terapêuticas para a Hipercolesterolemia Familiar: Uma Revisão da Literatura. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p. 32-45, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.4-4>

RESUMO

A hipercolesterolemia familiar (HF) trata-se de um distúrbio genético caracterizado por níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que geralmente é resultante de mutações nos genes do receptor de LDL, da apolipoproteína B100 e da pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), as quais acarretam falha na captação celular da LDL circulante. A PCSK9 origina uma proteína que promove a degradação do receptor de LDL no interior da célula, resultando em menor retorno de receptores para a superfície celular e, conseqüentemente, em redução da captação celular e da depuração da LDL circulante, levando a um aumento dos níveis séricos de LDL. Esta revisão da literatura teve como objetivo analisar a estrutura da PCSK9, o mecanismo de ação desta proteína, as mutações no gene que a codifica que estão associadas com o desenvolvimento da HF e as novas estratégias terapêuticas da HF que envolvem a utilização de inibidores da PCSK9. As mutações no gene da PCSK9 de ganho de função estão associadas com níveis séricos elevados de LDL e risco aumentado de doenças cardiovasculares, enquanto que as de perda de função estão associadas com níveis séricos reduzidos de LDL e menor risco de doenças cardiovasculares. O tratamento da HF é realizado com a utilização de estatinas, as quais inibem a síntese hepática de colesterol. Contudo, esta abordagem terapêutica nem sempre é eficaz. Neste contexto, os inibidores da PCSK9, tais como anticorpos monoclonais, constituem em uma estratégia terapêutica bastante promissora para o tratamento da HF, já que os mesmos têm se mostrado eficientes para a redução de LDL sérico, e conseqüentemente, diminuição do risco de doenças cardiovasculares em pacientes com HF.

Palavras-chave: Hiperlipoproteinemia tipo II; Lipoproteínas LDL; Pró-proteína convertase 9.

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder characterized by elevated serum levels of low-density lipoprotein (LDL), which is usually the result of mutations in the LDL receptor, apolipoprotein B100 and pro-converterase subtilisin / kexine type 9 (PCSK9), which causes failure in the cellular uptake of circulating LDL. PCSK9 originates a protein that promotes the degradation of the LDL receptor within the cell, resulting in a lower return of receptors to the cell surface and, consequently, a reduction in cellular uptake and clearance of circulating LDL, leading to an increase in levels of serum LDL. This literature review aimed to analyze the structure of PCSK9, the mechanism of action of this protein, mutations in the gene that encodes it that are associated with the development of HF and new therapeutic strategies for HF that involve the use of PCSK9 inhibitors. Function gain mutations in the PCSK9 gene are associated with elevated serum LDL levels and increased risk of cardiovascular disease, while function loss ones are associated with reduced serum LDL levels and lower risk of cardiovascular disease. Treatment of FH is performed with the use of statins, which inhibit hepatic cholesterol synthesis. However, this therapeutic approach is not always effective. In this context, PCSK9 inhibitors, such as monoclonal antibodies, are a very promising therapeutic strategy for FH treatment, since they have been shown to be efficient for the reduction of serum LDL and, consequently, to reduce the risk of cardiovascular diseases in patients with FH.

Keywords: Hyperlipoproteinemia type II; Lipoproteins, LDL; Proprotein convertase 9.

INTRODUÇÃO

A hipercolesterolemia familiar (HF) ou hiperlipoproteinemia tipo IIa de Fredrickson consiste em uma doença geralmente autossômica dominante caracterizada por níveis séricos elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que resulta no surgimento de sinais clínicos típicos como xantomas e arco córneo, além de aumento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2012).

As principais mutações associadas com o desenvolvimento da HF acometem os genes que codificam a apolipoproteína B100 (apo B100), o receptor da LDL e a pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9). Estas mutações estão associadas com um comprometimento na captação celular da LDL circulante, resultando em elevação de LDL sérico (MERCHÁN *et al.*, 2016).

A prevalência da forma heterozigota da HF é de um caso por 200 a 500 pessoas e a da forma homozigota é de um caso por 300.000 a 600.000

pessoas. Estima-se que em todo o mundo entre 14 e 34 milhões de indivíduos são portadores da HF, porém menos de 10% apresentam diagnóstico reconhecido da doença e menos de 25% recebem tratamento hipolipemiante adequado². No Brasil, estima-se que há cerca de 766.000 portadores da HF (IZAR *et al.*, 2021).

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose estabelece que o diagnóstico da HF deve ser realizado de acordo com os critérios da *Dutch Lipid Clinic Network* (Dutch MEDPED), os quais se baseiam na história familiar de doença vascular/coronária prematura, de hipercolesterolemia e de xantoma tendíneo e/ou arco córneo; na história clínica de doença coronária, cerebral ou periférica prematura; no exame físico; nos níveis de LDL sérico; e na análise de mutações nos genes que codificam a apoB100, o receptor da LDL e a PCSK9 (FALUDI *et al.*, 2017).

O tratamento da HF envolve o uso de estatinas, as quais possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese endógena de colesterol, e consequentemente, a redução dos níveis séricos de LDL e do risco de eventos cardiovasculares (FERREIRA *et al.*, 2012; NORDESTGAARD, 2016). Contudo, este tratamento nem sempre é eficiente, sendo observada uma grande variabilidade na redução percentual do LDL com a terapia de alta intensidade com estatinas (RIDKER *et al.*, 2016). Deste modo, novas pesquisas têm sido desenvolvidas com a finalidade de buscar novos alvos terapêuticos para a HF. Neste contexto, tem sido demonstrada a possibilidade de reduzir os níveis séricos de LDL por meio da inibição da PCSK9 (FERREIRA *et al.*, 2012; RIDKER *et al.*, 2016).

No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura com o objetivo de analisar a estrutura da PCSK9, o mecanismo de ação desta proteína, as mutações no gene que a codifica que estão associadas com o desenvolvimento da HF e as novas estratégias terapêuticas da HF que envolvem a utilização de inibidores da PCSK9.

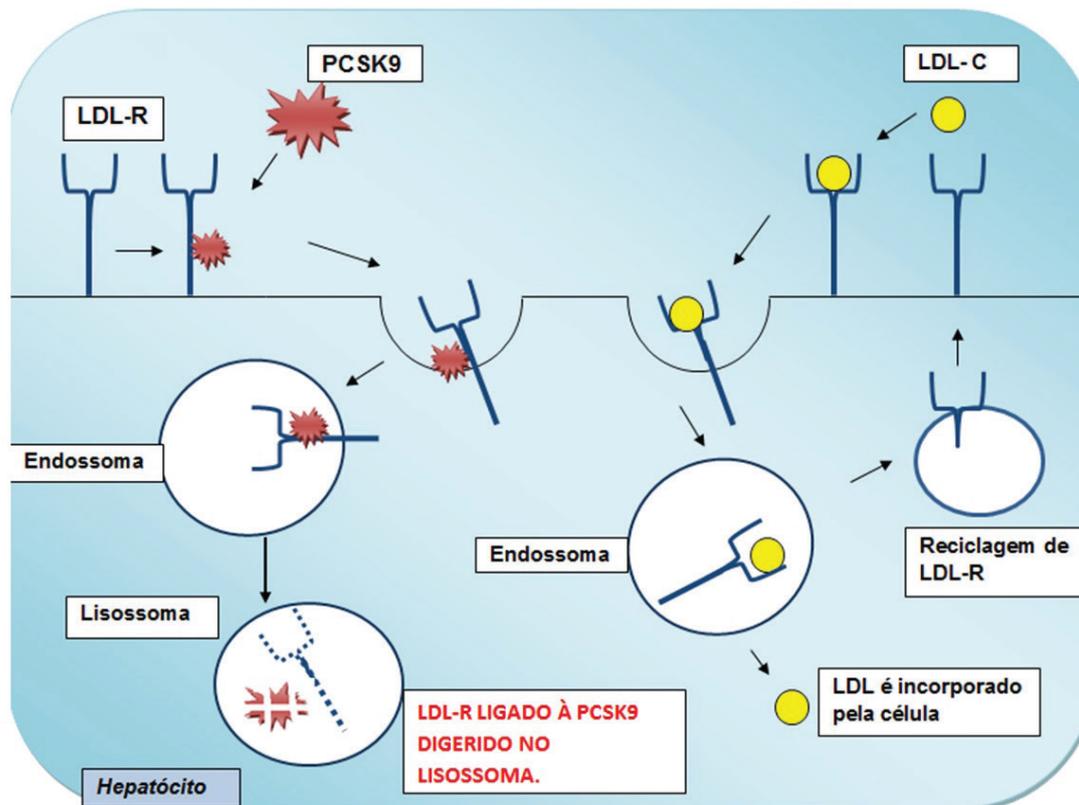
Estrutura e Mecanismo de Ação da PCSK9

O gene PCSK9 está localizado no cromossomo 1p32.3 e apresenta 22kb de comprimento, englobando 12 exons que codificam a PCSK9, uma pró-proteína convertase pertencente à subfamília proteinase K da família subtilase secretora, que possui 692 aminoácidos. Os resíduos de 1 a 30 constituem o peptídeo sinal da proteína, enquanto que o restante desta é dividido em três domínios: o pró-domínio, formado pelos resíduos 31 a 152, o domínio catalítico que compreende os resíduos 153 a 454 e o domínio C-terminal rico em histidina e cisteína, formado pelos resíduos 455 a 692 (Figura 1) (HORTON *et al.*, 2007).



A PCSK9 é expressa no fígado, intestino e rins. A proteína codificada é sintetizada como um zimogênio solúvel de 74 kDa (pró-PCSK9), que após um processo autocatalítico realizado no retículo endoplasmático, libera o pró-peptídeo N-terminal (14kDa), resultando em uma enzima ativa de 60kDa. Este processo automático de clivagem ocorre entre o pró-domínio e o domínio catalítico. A autocatálise é necessária para a ativação da enzima e liberação desta do retículo endoplasmático (CORRAL, 2014).

A PCSK9 tem um papel fundamental na regulação da homeostase do colesterol, já que ela se liga ao fator de crescimento epidérmico de repetição do domínio A (EGF-A) no receptor da LDL, resultando na internalização da PCSK9 e do receptor da LDL pelo hepatócito, os quais são então degradados (Figura 2) (HORTON *et al.*, 2009). A ligação da PCSK9 ao receptor da LDL irá desencadear uma diminuição da densidade de receptores na superfície dos hepatócitos, que decorre de dois mecanismos distintos. O primeiro é a denominada via intracelular, em que ocorre a inibição da reciclagem do receptor, uma vez que a PCSK9 acoplada ao receptor da LDL é direcionada para os lisossomos, ocorrendo posteriormente a sua degradação. A outra via alternativa é conhecida por via extracelular, na qual a PCSK9 depois de secretada do complexo de Golgi, liga-se ao receptor de LDL na superfície celular, sendo ambos internalizados por endossomas, resultando desse processo a degradação do receptor de LDL (URBAN *et al.*, 2013).



O domínio C-terminal da PCSK9 não se liga ao receptor da LDL, mas esta região é necessária para a degradação do receptor, já que este domínio pode se ligar a outra proteína que dirige os receptores para os lisossomas ou pode evitar a ligação de uma proteína necessária para a reciclagem do receptor da LDL para a superfície celular (FERREIRA *et al.*, 2012).

Mutações no Gene da PCSK9

O interesse pela PCSK9 surgiu quando Abifadel *et al.* (2013) realizaram o mapeamento genético de pacientes com hipercolesterolemia autossômica dominante que possuíam estrutura e atividades normais do receptor da LDL e da apo B100, que apresentavam doença cardiovascular prematura. Com tal pesquisa, foram descobertas mutações no gene da PCSK9 de ganho de função (GF) associadas com níveis séricos elevados de LDL. Após este

estudo, outras alterações genéticas de GF foram identificadas, além de numerosas mutações de perda de função (PF), as quais estão relacionados com baixas concentrações séricas de LDL (Quadro 1) (URBAN *et al.*, 2013).

Quadro 1: Principais mutações da PCSK9 que influenciam os níveis circulantes de LDL

Mutações	Efeito sobre a atividade da PCSK9
S127R P216L D374Y E670G RS218	Ganho de função, resultando em maior degradação dos receptores de LDL, em menor expressão destes na superfície das células e em níveis séricos elevados de LDL
Y142X C679X R46L Q152H	Perda de função, resultando em menor degradação dos receptores de LDL, em maior expressão destes na superfície das células e em níveis séricos reduzidos de LDL

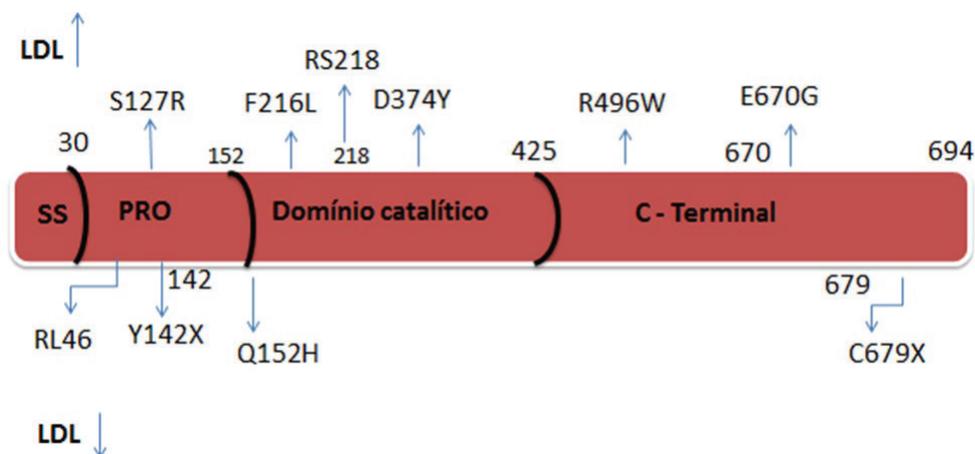
LDL- lipoproteína de baixa densidade, PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina / kexina tipo 9.

Estudos envolvendo ratos mutantes para o gene PCSK9 (S127R e F216L) demonstraram que estas mutações estão associadas com o desenvolvimento de hipercolesterolemia em decorrência da redução dos níveis do receptor da LDL hepático. Deste modo, foi possível estabelecer uma relação entre a função da PCSK9 e o metabolismo do LDL (PARK *et al.*, 2004).

Nas mutações de GF da PCSK9, ocorre uma maior degradação do receptor da LDL, o que resulta em um aumento dos níveis séricos de LDL e em hipercolesterolemia, acarretando um aumento da incidência de doenças cardiovasculares (ABIFADEL *et al.*, 2003). Estas mutações conduzem a um fenótipo de HF extremamente grave e são particularmente difíceis de tratar com estatinas (SOUTAR e NAOUMOVA, 2007). Os portadores destas mutações são afetados por doenças cardiovasculares dez anos antes do que é verificado para outros indivíduos com HF. De modo geral, foi observado que este fenótipo mutante apresenta uma capacidade de ligação ao receptor da LDL muito superior ao observado para a PCSK9 tipo selvagem, permitindo a formação de pontes de hidrogênio entre a PCSK9 e o domínio EGF-A do receptor da LDL (BOTTOMLEY *et al.*, 2009).

Nas mutações de PF da PCSK9, os níveis do receptor da LDL na superfície celular estão elevados, já que estes podem ser reciclados após atuarem no transporte de LDL para o interior da célula, retornando à superfície celular, o que resulta em diminuição dos níveis séricos de LDL e em uma redução da incidência de doenças cardiovasculares (COHEN *et al.*, 2005). A localização das principais mutações de GF e de PF da PCSK9 está apresentada na Figura 3.

As mutações F216L e D374Y estão localizadas no domínio catalítico da PCSK9. A PCSK9 selvagem promove uma degradação dos receptores da LDL bem menos ativa do que a PCSK9-D374Y, uma vez que esta apresenta uma afinidade maior pelo receptor (CUNNINGHAM *et al.*, 2007). Estruturalmente, a PCSK9-D374Y forma uma forte ligação química com o domínio EGF-A-H306 do receptor da LDL, sendo que a alteração do aspartato 374 por uma tirosina possibilita a formação de uma nova ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila da tirosina e o oxigênio da carbonila do domínio EGF-A-C319 (BOTTOMLEY *et al.*, 2009). A substituição do aspartato 374 por outros aminoácidos, como a alanina e o fenilalano-9, também proporciona um aumento da afinidade de ligação entre a PCSK9 e o receptor da LDL. A presença do aspartato no resíduo 374 da proteína garante que a PCSK9 se



ligue fracamente com o domínio EGF-A, evitando a depleção de receptores da LDL e limitando a interação com outras repetições de domínios de EGF-A (PANDIT *et al.*, 2008).

A mutação de GF da PCSK9-F216L não acarreta um aumento da afinidade da PCSK9 pelo receptor da LDL, contudo, pode alterar uma possível clivagem dependente de furina da PCSK9, levando ao prolongamento da meia-vida da PCSK9, resultando em maiores níveis dessa proteína no sangue (BENJANNET *et al.*, 2006).

A mutação de GF menos compreendida da PCSK9 é a S127R, na qual ocorre a troca do aminoácido serina pela arginina na posição 127 no pró-domínio da proteína. Esta mutação promove uma redução da clivagem autocatalítica da PCSK9, resultando em uma diminuição da secreção de PCSK9. A proteína variante também apresenta um leve aumento na afinidade pelo receptor da LDL (PANDIT *et al.*, 2008).

A mutação de GF E670G é ocasionada pela troca do aminoácido glutamato pela glicina na posição 670 no domínio C-terminal da PCSK9, uma região rica em cisteína. Essa variação genética foi associada à elevação da concentração sérica de LDL e ao aumento de risco de aterosclerose coronariana e de acidente vascular encefálico (SLIMANI *et al.*, 2014). Outra mutação de GF em que ocorre a troca de arginina pela serina na posição 218 da proteína é a RS218, que diminui significativamente o catabolismo de PCSK9, permitindo que esta circule por mais tempo, afetando negativamente o receptor da LDL na remoção do LDL circulante, além de tornar a PCSK9 resistente à inativação de furina (BENJANNET *et al.*, 2006).

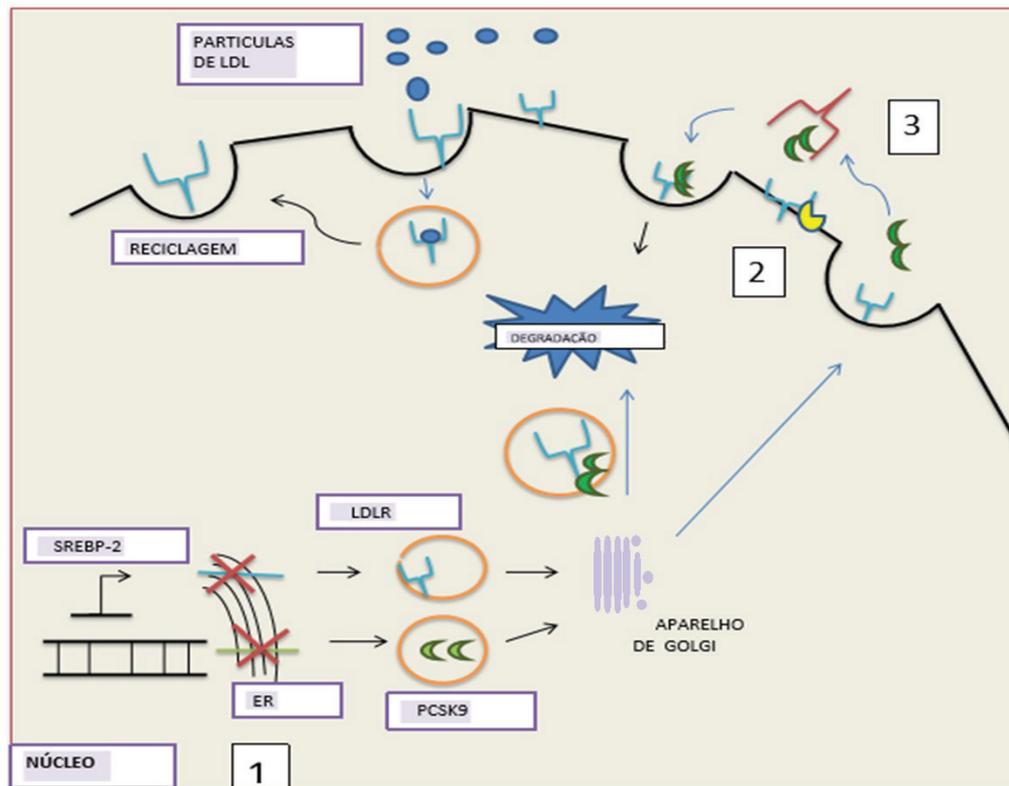
As mutações que resultam em PF da PCSK9 são raras, sendo que as mais frequentes consistem na R46L, onde a arginina presente na posição 46 da PCSK9

é substituída pela leucina, ocorrendo geralmente em caucasianos, e Y142X e C679X, nas quais ocorre troca da tirosina e da cisteína por um códon de parada nas posições 142 e 679, respectivamente. Estas mutações sem sentido são muito mais frequentes em indivíduos de ascendência africana. As mutações de PF resultam em um aumento do número de receptores da LDL na superfície celular, e conseqüentemente, na redução das concentrações de LDL circulantes. Além destas mutações de PF, tem-se a Q152H na qual ocorre a troca da glutamina pela histidina na posição 152, impedindo o processamento autocatalítico no pró-domínio da PCSK9, o que resulta em uma forma dominante negativa da proteína, que em forma heterozigota, também reduz os níveis circulantes de PCSK9 e de LDL (MAYNE *et al.*, 2011).

Novas estratégias terapêuticas para a hipercolesterolemia familiar

O LDL e a PCSK9 são regulados por um fator de transcrição, o SREBP-2. O uso terapêutico das estatinas promove diminuição da síntese hepática de colesterol, resultando em redução do LDL sérico. As estatinas também estimulam a produção de SREBP-2, ocasionando aumento da expressão dos receptores de LDL e da PCSK9. A maior produção de PCSK9 em resposta à utilização das estatinas limita o efeito terapêutico de redução do LDL sérico dessa classe farmacêutica. Dessa forma, a inibição da PCSK9 tem sido considerada uma estratégia potencialmente eficaz e segura para tratar HF (LAMBERT *et al.*, 2012).

Diferentes estratégias farmacológicas de inibição da PCSK9 vêm progredindo em diferentes etapas e fases, que vão desde estudos pré-clínicos a fases clínicas II e III. As abordagens principais que estão em andamento são: inibição utilizando adnectina, silenciamento de genes, anticorpos monoclonais e peptídeos miméticos (Figura 4) (STEIN *et al.*, 2014).



A primeira abordagem consiste em uma proteína de fusão modificada à base de adnectina que impede a ligação da PCSK9 ao receptor da LDL. A massa reduzida desta molécula em comparação com os anticorpos monoclonais torna este método de desenvolvimento mais fácil e mais barato. No entanto, esta proteína é caracterizada por depuração renal rápida e uma meia-vida curta (LAMBERT *et al.*, 2012). A proteína BMS-962476 promoveu redução dos níveis séricos de PCSK9 e de colesterol LDL em camundongos e em macacos (MITCHELL *et al.*, 2014). Um estudo clínico de fase I ainda demonstrou uma redução de até 48% nos níveis séricos de colesterol LDL (STEIN *et al.*, 2014).

A abordagem de silenciamento dos genes pode ser realizada por meio da utilização de oligonucleotídeos *antisense*, os quais consistem em pequenos análogos de ácidos nucleicos de

cadeia simples que se ligam ao RNA mensageiro, sofrem hibridização com este e impedem que ocorra a tradução do RNA mensageiro no produto proteico, resultando em redução dos níveis intra e extracelulares da PCSK9 (NORDESTGAARG *et al.*, 2018). Estudos realizados em ratos evidenciaram redução de RNA mensageiro em cerca de 60%, o que proporcionou o aumento dos níveis de receptores de LDL hepáticos (GUPTA *et al.*, 2010). Um estudo clínico demonstrou que a administração do oligonucleotídeo *antisense* SPC5001 resultou em redução dos níveis de PCSK9 e de colesterol LDL, contudo, o estudo teve que ser interrompido, pois o fármaco causou toxicidade renal significativa (VAN POELGEEST *et al.*, 2015).

Outra abordagem disponível, que também envolve silenciamento de genes, é a utilização de cadeias duplas de RNA interferente (siRNA). Estas moléculas

se ligam ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC) no interior da célula e promovem a clivagem específica do RNA mensageiro que codifica a PCSK9, inibindo assim a sua tradução. Um estudo de fase clínica I demonstrou que o siRNA ALN-PCSsc reduziu os níveis séricos de LDL em até 59,7% após 84 dias e nenhuma reação adversa grave foi observada (FITZGERALD *et al.*, 2017).

A abordagem de inibição utilizando peptídeos miméticos baseia-se na simulação do domínio EGF-A de ligação ao receptor da LDL, agindo de forma competitiva impedindo a interação da PCSK9 com o receptor e evitando a sua degradação nas células hepáticas (LAMBERT *et al.*, 2012). Nos experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados em ratos, foi verificado que o domínio C-terminal isolado de PCSK9 reduz a degradação mediada por PCSK9 dos receptores da LDL. Sendo assim, uma promissora metodologia terapêutica para HF consiste na utilização de fragmentos curtos de PCSK9 (DU *et al.*, 2011). Atualmente, o SX-PCSK9, o qual se liga competitivamente ao receptor de LDL sem causar a sua degradação está em fase pré-clínica (LAMBERT *et al.*, 2012).

Dentre as abordagens inovadoras, o uso de anticorpos monoclonais (mAb) contra a PCSK9 consiste no meio de inibição da enzima mais promissor. Estes mAb bloqueiam a atividade da PCSK9 de degradar os receptores da LDL, permitindo que existam mais receptores disponíveis para a captação de partículas de LDL circulantes (LAMBERT *et al.*, 2012). Em 2009, ocorreu a primeira administração em macacos, obtendo resultados satisfatórios ao reduzir cerca de 80% do colesterol LDL sérico (CHAN *et al.*, 2009). Uma vez que os anticorpos conseguem reconhecer os epítomos da PCSK9 presentes na região do domínio catalítico, eles são capazes de reverter os efeitos causados por esta na superfície do receptor de LDL (DIAS *et al.*, 2011). Assim, por meio de uma inibição

alostérica a proteína não consegue interagir com os receptores presentes na superfície dos hepatócitos, conduzindo a um aumento da quantidade de receptores de LDL. A potência, a especificidade e seu efeito inibitório em longo prazo, o que permite uma menor frequência de administração, são as vantagens da utilização de mAb para a inibição de uma proteína (URBAN *et al.*, 2013).

Vários mAbs contra PCSK9 foram desenvolvidos e alguns deles já demonstraram resultados clínicos encorajadores. Os agentes inibitórios alirocumabe e evolocumabe inclusive já receberam aprovação regulatória na Europa e nos EUA em 2015. Ambos foram aprovados para tratamento de pacientes adultos com hipercolesterolemia ou dislipidemia mista. O evolocumabe também foi aprovado para o tratamento de adultos e adolescentes de 12 anos ou mais com HF homozigótica. As administrações desses medicamentos ocorrem por via subcutânea, podendo ser administrados quinzenalmente (alirocumabe) ou mensalmente (evolocumabe). Outros mAb anti-PCSK9, que se encontram na fase clínica II são o bococizumabe, o RG-7652 e o LG-209 (MOMBELLI *et al.*, 2015).

No estudo "*Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events*", foram avaliadas a eficácia e segurança do evolocumab na redução de LDL sérico e de eventos cardiovasculares. Nesse ensaio randomizado, que incluiu 4.465 pacientes, onde um grupo recebeu evolocumab, além de terapia padrão, e outro grupo fez uso da terapia padrão isolada, os pacientes foram acompanhados por uma média de 11 meses. Ao final do estudo, observou-se que em comparação com a terapia padrão, o evolocumab reduziu o nível de LDL sérico em 61%. Foram observados alguns eventos adversos com frequência semelhante nos dois grupos, embora os eventos neurocognitivos tenham sido mais frequentes no grupo que utilizou

o evolocumab. A taxa de eventos cardiovasculares foi reduzida de 2,18% no grupo de terapia padrão para 0,95% no grupo que utilizou o evolocumab ($p = 0,003$) (SABATINE *et al.*, 2015). O ensaio clínico FOURIER também demonstrou que, além de reduzir os níveis séricos de LDL, o evolocumab diminuiu significativamente o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (SABATINE *et al.*, 2017), e o ensaio clínico RUTHERFORD verificou que o evolocumab reduziu os níveis séricos de LDL e foi bem tolerado em pacientes com HF (HOVINGH *et al.*, 2017). Atualmente, encontra-se em andamento o estudo HAUSER-RCT, o qual avalia a eficácia e segurança do evolocumab em pacientes pediátricos com HF (GAUDET *et al.*, 2018).

O estudo *"Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular"* randomizou 2.341 pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares, com níveis séricos de LDL de acima de 70 mg/dL e que estivessem recebendo tratamento com estatinas em dose máxima tolerada, com ou sem outra terapia de redução de lipídeos. Nesse ensaio, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, para receber alirocumab ou placebo por via subcutânea a cada 2 semanas durante 78 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a variação percentual do nível LDL sérico do início do tratamento, comparado com o nível observado na 24ª semana. No final do estudo, a diferença média do LDL sérico entre o grupo que recebeu o alirocumab e aquele que recebeu o tratamento convencional foi de 62% ($p < 0,001$), tendo o efeito do tratamento permanecido consistente durante um período de 78 semanas. O grupo que recebeu o alirocumab, em comparação com o grupo placebo, teve maiores taxas de reações no local da injeção (5,9% vs. 4,2%), mialgia (5,4% vs. 2,9%), eventos neurocognitivos (1,2% vs. 0,5%), e eventos oftalmológicos (2,9% vs. 1,9%) (ROBINSON *et al.*, 2015).

Estes resultados benéficos do alirocumab também foram observados no ensaio clínico ODYSSEY, o qual demonstrou que, em pacientes tratados com a dose máxima tolerada de estatina, a associação da estatina com o alirocumab diminuiu os níveis séricos de LDL em 49% enquanto que a associação da estatina com o ezetimibe reduziu apenas em 17% ($p < 0,0001$). Além disso, 73% dos pacientes tratados com alirocumab atingiram níveis de LDL abaixo de 70 mg/dL, enquanto que apenas 40% dos pacientes que receberam ezetimibe conseguiram atingir esta meta terapêutica (EL SHAHAWY *et al.*, 2017). O ensaio clínico ODYSSEY ainda demonstrou que o alirocumab reduziu significativamente os níveis séricos de LDL e foi bem tolerado em pacientes com HF (KASTELEIN *et al.*, 2017) e que, dentre os pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda que recebiam terapia de alta intensidade com estatina, a recorrência de eventos cardiovasculares foi menor entre os pacientes que tratados com alirocumab (9,5%) em comparação com aqueles que recebiam placebo (11,1%) ($p < 0,001$) (SCHWARTZ *et al.*, 2018).

O estudo *"The Evaluation of Bococizumab in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects - SPIRE-1"*, o qual incluiu 17.000 pacientes com níveis séricos de LDL relativamente bem controlados pelo tratamento hipolipemiante demonstrou que o bococizumab não proporcionou benefício significativo com relação à redução do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (BALLANTYNE *et al.*, 2015; RIDKER *et al.*, 2017). Por outro lado, o estudo *"Avaliação do Bococizumabe na Redução da Ocorrência de Eventos Cardiovasculares Importantes em Indivíduos de Alto Risco - SPIRE-2"*, o qual envolveu 9.000 pacientes com dislipidemia apesar do tratamento hipolipemiante demonstrou que o tratamento com bococizumab resultou em redução significativa do risco de eventos cardiovasculares (BALLANTYNE *et al.*, 2015; RIDKER *et al.*, 2017).

Além disso, uma meta-análise de 24 estudos de fase clínica II e III que avaliaram a terapia com mAb anti-PCSK9 reportou reduções da mortalidade cardiovascular. Até o momento, os perfis de tolerabilidade e segurança desses agentes terapêuticos apoiam a administração em longo prazo para condições crônicas como a HF (NAVARESE *et al.*, 2015).

Atualmente ainda estão em desenvolvimento vacinas anti-PCSK9, as quais que estimulam o sistema imunológico a produzir anticorpos anti-PCSK9 altamente específicos e duradouros para superar a meia-vida relativamente curta dos mAb (GALABOVA *et al.*, 2014).

Uma limitação da utilização dos inibidores da PCSK9 consiste no elevado custo. Seria necessário reduzir o preço atual dos inibidores da PCSK9 em 70% a 85% para que o custo-efetividade se tornasse aceitável e estes pudessem ser amplamente empregados para a redução dos níveis séricos de LDL e prevenção de eventos cardiovasculares. Como a relação entre o risco de eventos cardiovasculares e o custo-efetividade dos inibidores da PCSK9 é inversamente proporcional, seria interessante que estes fossem utilizados no tratamento de pacientes que não conseguem manter os níveis de colesterol LDL abaixo do recomendado apesar da utilização da dose máxima tolerada de estatina e ezetimibe (GRUNDY *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Mutações de GF no gene da PCSK9 resultam na diminuição da expressão de receptores de LDL na superfície das células, acarretando uma menor captação celular da LDL presente na corrente sanguínea, e consequentemente, em níveis elevados de LDL sérico. Estas mutações estão diretamente relacionadas com o aumento de incidência de HF e

eventos cardiovasculares e são particularmente difíceis de tratar com hipolipemiantes, sendo necessário o desenvolvimento de uma nova classe terapêutica: os inibidores da PCSK9. Dentre as abordagens que estão em andamento, destacam-se a inibição da PCSK9 utilizando adnectina ou mAb, o silenciamento do gene da PCSK9 por meio da utilização de oligonucleotídeos *antisense* ou siRNA, e o emprego de peptídeos miméticos. Estudos clínicos de fase 3 têm demonstrado que a terapia da HF com mAb apresenta grande eficácia na redução dos níveis de LDL sérico e de eventos cardiovasculares e uma boa segurança. A utilização dos inibidores da PCSK9 em associação com os hipolipemiantes tem se mostrado uma estratégia terapêutica bastante promissora para o tratamento da HF, podendo contribuir para a redução da ocorrência de eventos cardiovasculares e aumento da sobrevida destes pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES: As autoras declaram que não há conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIFADEL, M.; VARRET M.; RABÈS J.P.; ALLARD, D.; OUGUERRAM, K.; DEVILLERS, M.; CRUAUD, C.; BENJANNET, S.; WICKHAM, L.; ERLICH, D.; DERRÉ, A.; VILLÉGER, L.; FARNIER, M.; BEUCLER, I.; BRUCKERT, E.; CHAMBAZ, J.; CHANU, B.; LECERF, J.M.; LUC, G.; MOULIN, P.; WEISSENBAACH, J.; PRAT, A.; KREMPF, M.; JUNIEN, C.; SEIDAH, N.G.; BOILEAU, C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. **Nature Genetics**, v. 34, n. 2, p. 154-156, 2003. DOI: 10.1038/ng1161.

BALLANTYNE, C.M.; NEUTEL, J.; CROPP, A.; DUGGAN, W.; WANG, E.Q.; PLOWCHALK, D.; SWEENEY, K.; KAILA, N.; VINCENT, J.; BAYS, H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. **American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 9, p. 1212-1221, 2015. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.006.

BENJANNET, S.; RHAINDS, D.; HAMELIN, J.; NASSOURY, N.; SEIDAH, N.G. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. **The Journal of Biology Chemistry**, v. 281, n. 41, p. 30561-30572, 2006. DOI: 10.1074/jbc.M606495200.

BOTTOMLEY, M.J.; CIRILLO, A.; ORSATTI, L.; RUGGERI, L.; FISHER, T.S.; SANTORO, J.C.; CUMMINGS, R.T.; CUBBON, R.M.; SURDO, P.L.; CALZETTA, A.; NOTO, A.; BAYSAROWICH, J.; MATTU, M.; TALAMO, F.; FRANCESCO, R.; SPARROW, C.P.; SITLANI, A.; CARFÍ, A. Structural and biochemical characterization of the wild type PCSK9-EGF (AB) complex and natural familial hypercholesterolemia mutants. **The Journal of Biology Chemistry**, v. 284, n. 2, p. 1313-1323, 2009. DOI: 10.1074/jbc.M808363200.

CHAN, J.C.Y.; PIPER, D.E.; CAO Q.; LIU, D.; KING, C.; WANG, W.; TANG, J.; LIU, Q.; HIGBEE, J.; XIA, Z.; DI, Y.; SHETTERLY, S.; ARIMURA, Z.; SALOMONIS, H.; ROMANOW, W.G.; THIBAUT, S.T.; ZHANG, R.; CAO, P.; YANG, X.P.; YU, T.; LU, M.; RETTER, M.W.; KWON, G.; HENNE, K.; PAN, O.; TSAI, M.M.; FUCHSLOCHER, B.; YANG, E.; ZHOU, L.; LEE, K.J.; DARIS, M.; SHENG, J.; WANG, Y.; SHEN, W.D.; YEH, W.C.; EMERY, M.; WALKER, N.P.C.; SHAN, B.; SCHWARZ, M.; JACKSON, S.M. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 24, p. 9820-9825, 2009. DOI: 10.1073/pnas.0903849106.

COHEN, J.; PERTSEMLIDIS, A.; KOTOWSKI, I.K.; GRAHAM, R.; GARCIA, C.K.; HOBBS, H.H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. **Nature Genetics**, v. 37, n. 2, p. 161-165, 2005. DOI: 10.1038/ng1509.

CORRAL, P. Back to basics: PCSK9 as a new target for the LDL receptor. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 1, p. e5-e8, 2014. DOI: 10.5935/abc.20130248

CUNNINGHAM, D.; DANLEY, D.E.; GEOGHEGAN, K.F.; GRIFFOR, M.C.; HAWKINS, J.L.; SUBASHI, T.A.; VARGHESE, A.H.; AMMIRATI, M.J.; CULP, J.S.; HOTH, L.R.; MANSOUR, M.N.; MCGRATH, K.M.; SEDDON, A.P.; SHENOLIKAR, S.; STUTZMAN-ENGWALL, K.J.; WARREN, L.C.; XIA, D.; QIU, X. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. **Nature Structural Molecular Biology**, v. 14, n. 5, p. 413-419, 2007. DOI: 10.1038/nsmb1235.

DIAS, C.; SHAYWITZ, A.; SMITH, B.; EMERY, M.; BING, G.; GIBBS, J.; WISHNER, B.; STOLMAN, D.; CRISPINO,

C.; CRISPINO, C.; COOK, B.; COLBERT, A.; RETTER, M.; XU, R.; MATSON, M. A phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending single dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacodynamics of AMG145. **Circulation**, v. 124, Suppl 21, p. A10701-A10701, 2011.

DU, F.; HUI, Y.; ZHANG, M.; LINTON, M.F.; FAZIO, S.; FAN, D. Novel domain interaction regulates secretion of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 50, p. 43054-43061, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M111.273474.

EL SHAHAWY, M.; CANNON, C.P.; BLOM, D.J.; MCKENNEY, J.M.; CARIOU, B.; LECORPS, G.; PORDY, R.; CHAUDHARI, U.; COLHOUN, H.H. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 6, p. 931-939, 2017. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.023.

FALUDI, A.A.; IZAR, M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A.; BERTOLAMI, A.; PEREIRA, A.C.; LOTTENBERG, A.M.; SPOSITO, A.C.; CHAGAS, A.C.P.; CASELLA-FILHO, A.; SIMÃO, A.F.; ALENCAR FILHO, A.C.; CARAMELLI, B.; MAGALHÃES, C.C.; MAGNONI, D.; NEGRÃO, C.E.; FERREIRA, C.E.S.; SCHERR, C.; FEIO, C.M.A.; KOVACS, C.; ARAÚJO, D.B.; CALDERARO, D.; GUALANDRO, D.M.; MELLO JUNIOR, E.P.; ALEXANDRE, E.R.G.; SATO, I.E.; MORIGUCHI, E.H.; RACHED, F.H.; SANTOS, F.C.; CESENA, F.H.Y.; FONSECA, F.A.H.; FONSECA, H.A.R.; XAVIER, H.T.; PIMENTEL, I.C.; GIULIANO, I.C.B.; ISSA, J.S.; DIAMENT, J.; PESQUERO, J.B.; SANTOS, J.E.; FARIA NETO, J.R.; MELO FILHO, J.X.; KATO, J.T.; TORRES, K.P.; BERTOLAMI, M.C.; ASSAD, M.H.V.; MINAME, M.H.; SCARTEZINI, M.; FORTI, N.A.; COELHO, O.R.; MARANHÃO, R.C.; SANTOS FILHO, R.D.; ALVES, R.J.; CASSANI, R.L.; BETTI, R.T.B.; CARVALHO, T.; MARTINEZ, T.L.R.; GIRALDEZ, V.Z.R.; SALGADO FILHO, W. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p. 1-76, 2017. DOI: 10.5935/abc.20170121.

FERREIRA, C.E.S.; FONSECA, F.A.H.; MANGUEIRA, C.L.P. PCSK9 and its clinical importance with the new therapeutic targets against dyslipidemia. **Medical Developments**, v. 10, n. 4, p. 526-527, 2012. DOI: 10.1590/S1679-45082012000400024.

FITZGERALD, K.; WHITE, S.; BORODOVSKY, A.; BETTENCOURT, B.R.; STRAHS, A.; CLAUSEN, V.; WIJNGAARD, P.; HORTON, J.D.; TAUBEL, J.; BROOKS, A.; FERNANDO, C.; KAUFFMAN, R.S.; KALLEND, D.; VAISHNAW, A.; SIMON, A. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 1, p. 41-51, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1609243.

- GALABOVA, G.; BRUNNER, S.; WINSAUER, G.; JUNO, C.; WANKO, B.; MAIRHOFER, A.; LÜHRS, P.; SCHNEEBERGER, A.; VON BONIN, A.; MATTFNER, F.; SCHMIDT, W.; STAFFLER, G. Peptide-based anti-PCSK9 vaccines – an approach for long-term LDLc management. **PLoS One**, v. 9, n. 12, p. e114469, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0114469.
- GAUDET, D.; LANGSLET, G.; GIDDING, S.S.; LUITINK, I.K.; RUZZA, A.; KURTZ, C.; LU, C.; SOMARATNE, R.; RAAL, F.J.; WIEGMAN, A. Efficacy, safety, and tolerability of evolocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design of the HAUSERT-RCT study. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 12, n. 5, p. 1199-1207, 2018. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.007.
- GRUNDY, S.M.; STONE, N.J.; BAILEY, A.L.; BEAM, C.; BIRTCHER, K.K.; BLUMENTHAL, R.S.; BRAUN, L.T.; FERRANTI, S.; FAIELLA-TOMMASINO, J.; FORMAN, D.E.; GOLDBERG, R.; HEIDENREICH, P.A.; HLATKY, M.A.; JONES, D.W.; LLOYD-JONES, D.; LOPEZ-PAJARES, N.; NDUMELE, C.E.; ORRINGER, C.E.; PERALTA, C.A.; SASEEN, J.J.; SMITH JR, S.C.; SPERLING, L.; VIRANI, S.S.; YEBOAH, J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA. Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. **Circulation**, v. 10, p. CIR0000000000000624, 2018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000624.
- GUPTA, N.; FISHER, N.; ASSELIN, M.C.; LINDHOLM, M.; ROSENBOHM, C.; ØRUM, H.; ELMÉN, J.; SEIDAH, N.G.; STRAARUP, E.M. A locked nucleic acid *antisense* oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. **PLoS One**, v. 17, n. 5, p. e10682, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010682.
- HORTON, J.D.; COHEN, J.C.; HOBBS, H.H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 32, n. 2, p. 71-77, 2007. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
- HORTON, J.D.; COHEN, J.C.; HOBBS, H.H. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. **Journal of Lipid Research**, v. 50, p. S172-177, 2009. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.
- HOVINGH, G.K.; RAAL, F.J.; DENT, R.; STEFANUTTI, C.; DESCAMPS, O.; MASANA, L.; LIRA, A.; BRIDGES, I.; COLL, B.; SULLIVAN, D. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 6, p. 1448-1457, 2017. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.09.003.
- IZAR, M.C.O.; GIRALDEZ, V.Z.R.; BERTOLAMI, A.; SANTOS FILHO, R.D.; LOTTENBERG, A.M.; ASSAD, M.H.V.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; MARTINEZ, T.L.R.; BAHIA, L.R.; FONSECA, F.A.H.; FALUDI, A.A.; SPOSITO, A.C.; CHAGAS, A.C.P.; JANNES, C.E.; AMARAL, C.K.; ARAÚJO, D.B.; CINTRA, D.E. COUTINHO, E.R.; CESENA, F.; XAVIER, H.T.; MOTA, I.C.P.; GIULIZANO, I.C.B.; FARIA NETO, J.R.; KATO, J.T.; BERTOLAMI, M.C.; MINAME, M.H.; CASTELO, M.H.C.G.; LAVRADPR, M.S.F.; MACHADO, R.M.; SOUZA, P.G.; ALVES, R.J.; MACHADO, V.A.; SALGADO FILHO, W. Update of the brazilian guideline for familial hypercholesterolemia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 4, p. 782-844, 2021. DOI: 10.36660/abc.20210788
- KASTELEIN, J.J.; HOVINGH, G.K.; LANGSLET, G.; BACCARA-DINET, M.T.; GIPE, D.A.; CHAUDHARI, U.; ZHAO, J.; MININI, P.; FARNIER, M. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 1, p. 195-203, 2017. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.12.004.
- LAMBERT, G.; SJOJKE, B.; CHOQUE, B.; KASTELEIN, J.J.P.; HOVINGH, G.K. The PCSK9 decade. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 12, p. 2515-2524, 2012. DOI: 10.1194/jlr.R026658.
- MAYNE, J.; DEWPURA, T.; RAYMOND, A.; BERNIER, L.; COUSINS, M.; OOI, T.C.; DAVIGNON, J.; SEIDAH, N.G.; MBIKAY, M.; CHRÉTIEN, M. Novel loss-of-function PCSK9 variant is associated with low plasma LDL cholesterol in a French-Canadian Family and with impaired processing and secretion in cell culture. **Clinical Chemistry**, v. 57, n. 10, p. 1415-1423, 2011. DOI: 10.1373/clinchem.2011.165191.
- MERCHÁN, A.; RUIZ A.J.; CAMPO R.; PRADA, C.E.; TORO, J.M.; SÁNCHEZ, R.; GÓMEZ, J.E.; JARAMILLO, N.I.; MOLINA, D.I.; VARGAS-URICOECHEA, H.; SIXTO, S.; CASTRO, J.M.; QUINTERO, A.E.; COLL, M.; SLOTKUS, S.; RAMÍREZ, A.; PACHAJOA, H.; ÁVILA, F.A.; ALONSO, R. Hipercolesterolemia familiar; artículo de revisión. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 23, n. S4, p. 4-26, 2016. DOI: 10.1016/j.rccar.2016.05.002.
- MITCHELL, T.; CHAO, G.; SITKOFF, D.; LO, F.; MONSHIZADEGAN, H.; MEYERS, D.; LOW, S.; RUSSO, K.; DIBELLA, R.; DENHEZ, F.; GAO, M.; MYERS, J.; DUKE, G.; WITMER, M.; MIAO, B.; HO, S.P.; KHAN, J.; PARKER, R.A. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 350, n. 2, p. 412-424, 2014. DOI: 10.1124/jpet.114.214221.
- MOMBELLI, G.; CASTELNUOVO, S.; PAVANELLO, C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. **Research Reports in Clinical Cardiology**, v. 6, p. 73-86, 2015. DOI: 10.2147/RRCC.S52961.

- NAVARESE, E.P.; KOLODZIEJCZAK, M.; SCHULZE, V.; GURBEL, P.A.; TANTRY, U.; LIN, Y.; BROCKMEYER, M.; KANDZARI, D.E.; KUBICA, J.M.; D'AGOSTINO SR, R.B.; KUBICA, J.; VOLPE, M.; AGEWALL, S.; KEREIAKES, D.J.; KELM, M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 1, p. 40-51, 2015. DOI: 10.7326/M14-2957.
- NORDESTGAARD, B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. **New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 547-563, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- NORDESTGAARD, B.G.; NICHOLLS, S.J.; LANGSTED, A.; RAY, K.K.; TYBJÆRG-HANSEN, A. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing Technologies. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 5, p. 261-272, 2018. DOI: 10.1038/nrcardio.2018.3.
- PANDIT, S.; WISNIEWSKI, D.; SANTORO, J.C.; HA, S.; RAMAKRISHNAN, V.; CUBBON, R.M.; CUMMINGS, R.T.; WRIGHT, S.D.; SPARROW, C.P.; SITLANI, A.; FISHER, T.S. Functional analysis of sites within PCSK9 responsible for hypercholesterolemia. **Journal of Lipid Research**, v. 49, n. 6, p. 1333-1343, 2008. DOI: 10.1194/jlr.M800049-JLR200.
- PARK, S.W.; MOON, Y.A.; HORTON, J.D. Post-transcriptional regulation of low-density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 48, p. 50630-50638, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M410077200.
- RIDKER, P.M.; MORA, S.; ROSE, L.; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. **European Heart Journal**, v. 37, n. 17, p. 1373-1379, 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw046.
- RIDKER, P.M.; REVKIN, J.; AMARENCO, P.; BRUNELL, R.; CURTO, M.; CIVIEIRA, F.; FLATHER, M.; GLYNN, R.J.; GREGOIRE, J.; JUKEMA, J.W.; KARPOV, Y.; KASTELEIN, J.J.P.; KOENIG, W.; LORENZATTI, A.; MANGA, P.; MASIUKIEWICZ, U.; MILLER, M.; MOSTERD, A.; MURIN, J.; NICOLAU, J.C.; NISSEN, S.; PONIKOWSKI, P.; SANTOS, R.D.; SCHWARTZ, P.F.; SORAN, H.; WHITE, H.; WRIGHT, R.S.; VRABLIK, M.; YUNIS, C.; SHEAR, C.L.; TARDIF, J.C.; for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 1527-1539, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488.
- ROBINSON, J.G.; FARNIER, M.; KREMPF, M.; BERGERON, J.; LUC, G.; AVERNA, M.; STROES, E.S.; LANGSLET, G.; RAAL, F.J.; SHAHAWY, M.E.; KOREN, M.J.; LEPOR, N.E.; LORENZATO, C.; PORDY, R.; CHAUDHARI, U.; KASTELEIN, J.J.P.; for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 16, p. 1489-1499, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.
- SABATINE, M.S.; GIUGLIANO, R.P.; WIVIOTT, S.D.; RAAL, F.J.; BLOM, D.J.; ROBINSON, J.; BALLANTYNE, C.M.; SOMARATNE, R.; LEGG, J.; WASSERMAN, S.M.; SCOTT, R.; KOREN, M.J.; STEIN, E.A.; for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 1500-1509, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858.
- SABATINE, M.S.; GIUGLIANO, R.P.; KEECH, A.C.; HONARPOUR, N.; WIVIOTT, S.D.; MURPHY, S.A.; KUDER, J.F.; WANG, H.; LIU, T.; WASSERMAN, S.M.; SEVER, P.S.; PEDERSEN, T.R.; for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 1713-1722, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- SCHWARTZ, G.G.; STEG, P.G.; SZAREK, M.; BHATT, D.L.; BITTNER, V.A.; DIAZ, R.; EDELBERG, J.M.; GOODMAN, S.G.; HANOTIN, C.; HARRINGTON, R.A.; JUKEMA, J.W.; LECORPS, G.; MAHAFFEY, K.W.; MORYUSEF, A.; PORDY, R.; QUINTERO, K.; ROE, M.T.; SASIELA, W.J.; TAMBY, J.F.; TRICOCI, P.; WHITE, H.D.; ZEIHNER, A.M.; for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, p. 2097-2107, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- SLIMANI, A.; HARIRA, Y.; TRABELSI, I.; JOMAA, W.; MAATOUK, F.; HAMDA, K.B.; SLIMANE, M.N. Effect of E670G polymorphism in PCSK9 gene on the risk and severity of coronary heart disease and ischemic stroke in a Tunisian Cohort. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 53 n. 2, p. 150-157, 2014. DOI: 10.1007/s12031-014-0238-2.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (HF). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, supl. 2, p. 1-28, 2012. DOI: 10.5935/abc.20120202.
- SOUTAR, A.K.; NAOUMOVA, R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, v. 4, n. 4, p. 214-225, 2007. DOI:10.1038/ncpcardio0836.

STEIN, E.A.; KASICHAYANULA, S.; TURNER, T.; KRANZ, T.; ARUMUGAM, U.; BIERNAT, L.; LEE, J. LDL cholesterol reduction with BMS-962476, an adnectin inhibitor of PCSK9: results of a single ascending dose study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 12 n. 63, p. A1372, 2014. DOI:10.1016/S0735-1097(14)61372-3.

URBAN, D.; POSS, J.; BOHM, M; LAUFS, U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 16, p.

1401-1408, 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.056.

VAN POELGEEST, E.P.; HOGGES, M.R.; MOERLAND, M.; TESSIER, Y.; LEVIN, A.A.; PERSSON, R.; LINDHOLM, M.W.; DUMONG ERICHSEN, K.; ØRUM, H.; COHEN, A.F.; BURGGRAAF, J. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controls trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 6, p. 1350-1361, 2015. DOI: 10.1111/bcp.12738.

Análise das prescrições de antimicrobianos da Farmácia Municipal de Carmo do Cajuru, Minas Gerais

Analysis of antimicrobial prescriptions of the municipal pharmacy of Carmo do Cajuru, Minas Gerais

Mariana M. Costa^{1*}, Aparecida A. Ferreira², Igor J. Marques², Warlen E. de Queiroz²

1. Docente no curso de Farmácia da Faculdade Pitágoras - Divinópolis, Minas Gerais, Farmacêutica, Mestre e Doutoranda em Ciências da Saúde, Universidade Federal de São João del Rei - Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

2. Farmacêuticos - Faculdade Pitágoras – Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: Mariana Marcolino Costa. ORCID: 0000-0002-2992-5766

Rua Rio Branco, 686, ap 301, Porto Velho, Divinópolis, Minas Gerais

Telefone: (37) 9 9118 3599 E-mail: marianamarcolinocosta@mail.com

Data de submissão: 22/09/21; Dada do aceite: 14/12/21

Citar: Costa MM; Ferreira AA; Marques IJ2; Queiroz WE . Análise das prescrições de antimicrobianos da Farmácia Municipal de Carmo do Cajuru, Minas Gerais. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.3, n.4, p. 46-56, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.4-5>

RESUMO

Antecedentes. As prescrições de antimicrobianos devem estar de acordo com a RDC nº 471/2021. A qualidade das informações descritas nas prescrições é fundamental para a correta dispensação e utilização dos medicamentos.

Objetivo. Verificar se as prescrições de medicamentos antimicrobianos retidas na farmácia comunitária do município de Carmo do Cajuru estavam seguindo exigências da RDC vigente e comparar os resultados com estudo anterior realizado no mesmo local.

Método. Trata-se de um estudo transversal descritivo, onde foram utilizadas análises estatísticas descritivas com distribuição de frequência e medidas de tendência central e posterior comparação aos resultados de estudo anteriormente realizado no mesmo local.

Resultados. Foram analisadas 473 prescrições de antimicrobianos, das quais 93,35% foram prescritas utilizando nome genérico, 16,07% apresentavam-se digitadas e nenhuma das prescrições analisadas apresentou problemas de legibilidade, valores superiores aos encontrados no estudo anterior. O medicamento mais prescrito foi a Amoxicilina.

Conclusão. Os resultados demonstram que grande parte dos prescritores estão atentos em cumprir alguns quesitos exigidos pela RDC nº 471/2021. Analisando-se os dois momentos do estudo, observa-se que o rigor em relação aos requisitos exigidos por lei, no momento da retenção da prescrição, foi muito maior e as prescrições apresentavam-se muito mais completas no segundo momento de análise, após a implementação do programa Farmácia de Todos.

Palavras-chave: Prescrições; Agente antimicrobiano; Erros de Medicação; Prescrições médicas; Medicamentos.

ABSTRACT

Background. The antimicrobial prescriptions must be in accordance with RDC nº. 471/2021. The quality of the information described in the prescriptions is essential for the correct dispensing and use of medicines. **Objective.** The objective of this work was to verify if the prescriptions of antimicrobial drugs retained in the community pharmacy in the municipality of Carmo do Cajuru were following the requirements of the current DRC and to compare the results

with a study already carried out in the same place. **Method.** It is a cross-sectional descriptive study, using descriptive statistical analyzes with frequency distribution and measures of central tendency and subsequent comparison to the results of a study previously carried out in the same place. **Results.** Were analyzed 473 antimicrobial prescriptions of which 93.35% were prescribed using a generic name, 16.07% were typed and none of the prescriptions analyzed presented legibility problems, values higher than those found in the previous study. The most prescribed medication was Amoxicillin. **Conclusion.** The results demonstrate that most prescribers are attentive in fulfilling some requirements required by RDC nº 471/2021. Analyzing the two moments of the study, it is observed that the rigor in relation to the requirements required by law at the time of retaining the prescription was much greater and the prescriptions were more complete in the second moment of analysis, after the implementation of the “Farmácia de todos” program.

Keywords: Prescriptions; Anti-Infective agents; Medication Errors; Medical prescriptions; Drugs.

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são substâncias químicas utilizadas com a finalidade de inibir a reprodução ou destruir agentes infecciosos (HONDA e ALMEIDA, 2021). O termo antimicrobiano engloba, além dos antibióticos, as substâncias que interferirão no crescimento e/ou multiplicação de vírus, fungos e parasitos (SAMPAIO *et al.*, 2018). No caso dos antibióticos, quando acarretam a morte dos microrganismos são bactericidas, e quando promovem a inibição do crescimento microbiano, bacteriostáticos (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Empregados com fins profiláticos ou curativos, são fármacos amplamente prescritos no Brasil, possuindo altos índices de utilização abusiva e indiscriminada, tanto no âmbito hospitalar, quanto na sociedade. Uma das consequências inevitáveis do uso disseminado dos antimicrobianos foi o aparecimento de patógenos resistentes, levando a uma necessidade cada vez maior de novos agentes (HONDA e ALMEIDA, 2021). Um relatório europeu sobre Resistência Antimicrobiana (*Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final report and recommendations*), publicado em 2016, divulgou que se nada for feito até 2050, essa resistência matará mais do que o câncer (O’NEILL, 2016).

Existem provas nítidas de que o mau uso dos antimicrobianos é a principal causa da resistência, e mesmo quando prescritos por profissionais legalmente habilitados, apresentam indicação dispensável em quase 50% dos casos. Os prescritores, ao selecionar o antimicrobiano a ser utilizado, devem atentar-se tanto na cura da infecção atual, como na redução da resistência adquirida dos pacientes e das comunidades (ZIMERMAN, 2012).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44 de 2010 que dispõe sobre o controle desses medicamentos (BRASIL, 2010), foi posteriormente revogada pela RDC nº 20 de 2011 que dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos e estabelece os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem dessas substâncias (BRASIL, 2011). Recentemente, foi publicada a RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica (BRASIL, 2021).

De acordo com a RDC, uma prescrição de antimicrobianos deverá ser realizada em duas vias em receituário privativo do prescritor ou do estabelecimento de saúde, não havendo um modelo específico. Deve ser legível e sem rasuras, contendo os dados de identificação do paciente (nome completo, idade e sexo); o nome do medicamento sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dose ou concentração, forma farmacêutica, posologia e quantidade; identificação do emitente: nome do profissional com inscrição no Conselho Regional, endereço completo, telefone, assinatura, carimbo e data da emissão. A prescrição é válida em todo o território nacional, por dez dias a contar da data de sua emissão (BRASIL, 2021).

Depois de emitida, a prescrição vai chegar às mãos dos farmacêuticos, que tem a importante tarefa de avaliar a prescrição e supervisionar a dispensação, colaborando para a correta utilização dos medicamentos. Um dos destinos finais dessas prescrições são as Farmácias Comunitárias do programa Farmácia de Minas, posteriormente renomeado para Farmácia de Todos, que teve sua execução iniciada por meio da Resolução da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais - SES/MG nº 1.416 de 28 de maio de 2008 (MINAS GERAIS, 2008), e consiste na definição de um modelo de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo é oferecer aos usuários atendimento humanizado, educação em saúde, integralidade do cuidado, ampliar a oferta de serviços farmacêuticos e o elenco de medicamentos ofertados e a promoção do uso racional dos medicamentos (MINAS GERAIS, 2013).

As estratégias do programa Farmácia de Todos envolvem a qualificação dos serviços farmacêuticos nos municípios vinculados por meio do Programa do Cuidado Farmacêutico, a garantia da estrutura adequada para atendimento humanizado e

armazenamento dos medicamentos. Os municípios selecionados receberam do Tesouro Estadual um incentivo financeiro para construção da Farmácia, aquisição de equipamentos e repasse mensal para complementação salarial do profissional farmacêutico responsável pela unidade. Além de um software, o Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF), que ajudará no gerenciamento da Farmácia, bem como de toda a rede. Em 2008, o programa selecionou 67 municípios de até 10.000 habitantes, levando em consideração a dificuldade em conseguir profissionais farmacêuticos qualificados, o maior gasto per capita com medicamentos, a existência de serviços menos estruturados e ao mesmo tempo, alta taxa de cobertura de Estratégia de Saúde da Família (MINAS GERAIS, 2011).

Uma vez que a legislação está em vigor, este trabalho objetivou verificar se as prescrições de medicamentos antimicrobianos retidas na farmácia comunitária do município de Carmo do Cajuru estavam seguindo exigências da RDC vigente e comparar os resultados com estudo anterior realizado no mesmo local.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo realizado na farmácia comunitária do município de Carmo do Cajuru, que está localizado na região centro-oeste do estado de Minas Gerais, com uma população no último censo de 2010 de 20.012 pessoas e população estimada de 22.900 habitantes em 2021 (IBGE, 2021).

Foi realizada uma análise de todas as prescrições de antimicrobianos retidas na farmácia no período de 30 dias entre 01 a 30/10/18. Anteriormente, foi realizado estudo semelhante no mesmo local (COSTA, 2016), onde foram analisadas as prescrições de antimicrobianos retidas no período de 30 dias

entre 08/09 a 08/10/2015, cujos resultados foram utilizados para comparação com o presente estudo.

A comparação entre os dois estudos, assim como a comparação com a literatura, ocorreu apenas na discussão dos resultados o que pode ser observado na Tabela 1. Nesse intervalo entre os dois estudos, a farmácia comunitária do município de Carmo do Cajuru aderiu ao programa estadual Farmácia de Todos.

Foram selecionadas as prescrições retidas por um período de 30 dias a fim de facilitar a comparação com estudos encontrados na literatura, cujo intervalo de análise mais utilizado foi de 30 dias. Outros estudos realizaram a análise das prescrições em maior intervalo de tempo, variando de três a 12 meses (Tabela 1). Os artigos selecionados nessa comparação foram publicados a partir de 2012, ano seguinte à publicação da RDC nº 20 de 2011.

Tabela 1: Comparação entre diferentes estudos que realizaram análise de prescrições de antimicrobianos

Autores	Local	Duração	Nº prescrições	nome genérico (%)	sem assinatura (%)	sem data (%)	sem carimbo (%)	problema legibilidade (%)	digitada (%)	antimicrobiano mais prescrito
Presente estudo	Carmo do Cajuru, MG	1 mês	473	93,35	0	4,65	0,42	0	16,07	Amoxicilina
COSTA, 2016	Carmo do Cajuru, MG	1 mês	740	75,0	0,1	0,7	1,0	4,5	2,3	Amoxicilina
Santos et al., 2020	Manga, MG	6 meses	1538	76,6	--	1,6	--	18,9	27,4	Amoxicilina
Sampaio et al., 2020	Juazeiro do Norte, CE	1 mês	185	36,92	0	--	0,81	42,9	28,44	Amoxicilina + Clav. de Potássio
Leal et al., 2020	Campo Grande, RN	3 meses	56	--	--	--	--	0,7	--	Azitromicina
Oliveira et al., 2019	Santo Ângelo, RS	5 meses	511	53,80	0	27,0	9,78	20,55	--	Amoxicilina
Junior, Batista, 2019	Seridó Potiguar, RN	12 meses	1046	60	2	1,6	2	--	--	Amoxicilina
Lima, Abreu, 2017	Distrito Federal	2 meses	318	53,15	1,26	5,98	1,26	--	36,16	Amoxicilina
Valentini et al., 2017	Erechim, RS	12 meses	2761	36,28	0,04	--	0,04	--	--	Amoxicilina
Pegoraro, Gonçalves, 2017	Quedas do Iguaçu, PR	12 meses	1098	--	3,76	--	--	10,0	0	--
Cunha et al., 2016	Milhã, CE	6 meses	253	40,89	0	0	0	64,03	--	Levofloxacina
Brito et al., 2016	Ponte Nova, MG	1 mês	96	--	--	15,0	--	15,0	--	--
Ferreira, Ferreira, 2015	Sarandi, PR	3 meses	315	54,6	--	--	--	--	--	Cefalexina
Nogueira et al., 2015	Pontal do Araguaia, MT	12 meses	530	--	2,1	4,7	2,1	--	--	Amoxicilina
Junior, 2015	Colider, MT	4 meses	490	48,1	75,5	20,0	75,5	35,1	--	--
Martins et al., 2014	Imperatriz, MA	1 mês	228	53,4	0	12,3	0	--	9,2	Cefalexina
Sanajotto, Pitoto, 2014	Maringá, PR	4 meses	500	57,0	8,8	9,6	8,8	2,6	--	--
Nascimento, Magalhães, 2013	Manaus, AM	6 meses	759	45,8	0,8	7,9	0,8	2,0	--	--

Clav = clavulanato; MG = Minas Gerais; CE = Ceará; RN = Rio Grande do Norte; RS = Rio Grande do Sul; PR = Paraná; MT = Mato Grosso; MA = Maranhão; AM = Amazonas.

As variáveis avaliadas nas prescrições foram:

- Total e média diária de prescrições no período avaliado;
- Número de antimicrobianos prescritos;
- Prescrições oriundas do Sistema Único de Saúde (SUS) ou assistência particular;
- Prescrições originadas da prefeitura do município de Carmo de Cajuru e de outras procedências;
- Medicamentos prescritos pelo nome do(s) princípio(s) ativo(s);
- Prescrições apresentadas na forma digitada ou manuscrita;
- Ausência de assinatura, carimbo do prescriptor e/ou data;
- Ausência de dados do paciente e do emitente;
- Problemas de legibilidade;
- Classe profissional do prescriptor;
- Antimicrobianos mais prescritos no período avaliado.

A Denominação Comum Brasileira (DCB) foi utilizada como referência para prescrições utilizando o princípio ativo. Para aplicação do critério de legibilidade, foi adotada a classificação de Rosa *et al.* (2003), que utiliza uma padronização onde cada palavra deve ser examinada separadamente, evitando a interpretação ou dedução; assim, a prescrição deve ser entendida, e não interpretada.

Para as análises estatísticas, foram utilizadas estatísticas descritivas com distribuição de frequência e medidas de tendência central.

Para a realização do estudo, todos os preceitos éticos foram seguidos.

RESULTADOS

No período de 30 dias, sendo 19 dias letivos, a farmácia comunitária de Carmo do Cajuru recebeu 473 prescrições de antimicrobianos, somando um total de 481 antimicrobianos, pois algumas prescrições continham dois medicamentos, sendo a média diária

de 24,89 receitas. Apenas 76 receitas (16,07%) estavam na forma digitada, enquanto as 397 restantes (83,93%) foram escritas à mão. A porcentagem de prescrições cujo nome do medicamento estava de acordo com a DCB foi 93,35% (n=449) e 6,65% (n=32) foi realizada utilizando nomes comerciais do medicamento (dados não mostrados em tabela).

Ao realizar a análise das prescrições, observou-se que todas apresentavam nome completo do prescriptor, inscrição no Conselho Regional e assinatura, e apenas duas (0,42%) não apresentavam carimbo de identificação e 22 (4,65%) não estavam datadas. Porém, apenas 10,47% (n=50) continham nome da instituição, endereço completo e telefone do local de origem. Nenhuma das prescrições analisadas apresentou problemas de legibilidade, mas apenas 10,15% (n=48) apresentava todos os dados sobre o paciente (nome, idade, sexo) exigidos na RDC vigente. Do total de prescrições, 88,79% (n=420) são oriundas de serviços públicos de saúde, 9,94% (n=47) de serviços particulares e em seis (1,27%) prescrições não foi possível identificar a origem (dados não mostrados em tabela).

De acordo com as informações obtidas, foi possível avaliar as classes de profissionais da saúde que emitiram as prescrições de antimicrobianos, sendo as mais frequentes clínicos gerais (73,15%, n=346), médicos pertencentes ao Programa mais médicos para o Brasil (11,84%, n=56), cuja especialidade não estava especificada, e odontologistas ou cirurgiões dentistas (10,78%, n=51) (Tabela 2).

Na tabela 3, pode-se verificar que os medicamentos antibacterianos mais prescritos no período avaliado foram Azitromicina 500mg (20,79%), Amoxicilina 500mg (16,63%), Ciprofloxacino 500mg (14,14%), Cefalexina 500mg (9,98%) e Amoxicilina 250mg/5ml (9,15%). Porém, desconsiderando-se a concentração do medicamento, o mais prescrito foi a Amoxicilina.

Tabela 2: Classe profissional dos prescritores das receitas retidas na farmácia comunitária de Carmo do Cajuru no período de 01 a 30/10/2018 (n=473)

Classe profissional	Distribuição absoluta	Distribuição relativa (%)
Clinico geral	346	73,15
Programa mais médicos para o Brasil (especialidade não especificada)	56	11,84
Odontologia	51	10,78
Cirurgião geral	04	0,85
Pediatra	03	0,65
Otorrinolaringologista	02	0,42
Urologista	02	0,42
Ortopedista	01	0,21
Cardiologista	01	0,21
Ginecologista	01	0,21
Oncologista	01	0,21
Angiologista	01	0,21
Hematologista	01	0,21
Pneumologista	01	0,21
Não identificados (sem carimbo)	02	0,42

Tabela 3: Distribuição dos antimicrobianos prescritos na farmácia comunitária de Carmo do Cajuru, Minas Gerais no período de 01 a 30/10/2018 (n=481)

Medicamento	Distribuição absoluta	Distribuição relativa (%)
Azitromicina 500mg	100	20,79
Amoxicilina 500mg	80	16,63
Ciprofloxacino 500mg	68	14,14
Cefalexina 500mg	48	9,98

Medicamento	Distribuição absoluta	Distribuição relativa (%)
Amoxicilina 250mg/5mL	44	9,15
Penicilina Benzatina 1200.000 UI	23	4,78
Amoxicilina+Clavulanato de Potássio 250+28,5mg/5mL	21	4,36
Cefalexina 250mg/5mL	18	3,74
Metronidazol 250mg	17	3,53
Azitromicina 200mg/5mL	16	3,12
Norfloxacino 400mg	15	3,33
Sulfametoxazol+Trimetropina 400+80mg	06	1,25
Metronidazol creme	06	1,25
Claritromicina 500mg	05	1,04
Neomicina+Dexametasona 1mg/mL	04	0,83
Sulfametoxazol+Trimetropina suspensão	04	0,83
Sulfadiazina de prata	03	0,62
Nistatina creme	02	0,42
Colagenase+Cloranfenicol pomada	02	0,42
Nitrofurantoina	02	0,42
Neomicina+Bacitracina creme	01	0,42
Levofloxacino 500mg	01	0,21
Macrodantina	01	0,21
Tobramicina colírio	01	0,21
Neomicina creme	01	0,21
Amoxicilina+Clavulanato de Potássio 875+125mg	01	0,21
Ácido fusídico	01	0,21

DISCUSSÃO

De acordo com a Lei nº. 9787 de 1999, em todas as receitas emitidas no âmbito do SUS os medicamentos devem estar prescritos pelo nome genérico (BRASIL, 1999). Como os medicamentos genéricos apresentam menor custo e qualidade comprovada por testes de equivalência e biodisponibilidade, são importantes para melhorar a adesão e eficácia no tratamento de enfermidades (SANAJOTTO, PILOTO, 2014). Prescrições por nomes comerciais geram um comprometimento no acesso aos medicamentos, pois o paciente pode ficar sem a opção da intercambialidade de medicamentos mais baratos, com a mesma segurança, qualidade e eficácia (MARTINS *et al.*, 2014).

De acordo com os resultados encontrados na farmácia analisada, pode-se observar que o uso do nome genérico em prescrições foi muito superior aos estudos similares encontrados na literatura. Na primeira investigação, esse resultado já era favorável (75%) (COSTA, 2016) e no estudo mais recente esse valor subiu para 93,35%. Estudos similares encontraram valores entre 36,28% e 60% (SAMPAIO *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2019; JUNIOR, BATISTA, 2019; LIMA, ABREU, 2017; VALENTINI *et al.*, 2017; CUNHA *et al.*, 2016; FERREIRA, FERREIRA, 2015; JUNIOR, 2015; MARTINS *et al.*, 2014; SANAJOTTO, PILOTO, 2014; NASCIMENTO, MAGALHÃES, 2013) (Tabela 1). Já em um estudo realizado por Santos e colaboradores (2020), 76,6% foram prescritos pelo nome da substância ativa. O resultado encontrado pelo presente estudo pode ser explicado visto que a maior parte das prescrições foram emitidas no âmbito do sistema público de saúde de acordo com a Lei nº. 9787/1999, que estabelece que as prescrições emitidas pelo SUS deve estar com o nome da substância ativa (BRASIL, 1999).

Na comparação entre os dois estudos em relação à apresentação das prescrições, o percentual de

receitas digitadas passou de 2,3% (COSTA, 2016) para 16,07%. Esse resultado mostrou um grande e favorável aumento, mas ainda inferior ao estudo de Lima e Abreu (2017), onde 36,16% das prescrições estavam digitadas e os de Santos *et al.* (2020), onde esse valor foi de 27,4% e Sampaio *et al.* (2020), com 28,4% de prescrições digitadas (Tabela 1). Estudos já afirmaram que prescrições escritas à tinta apresentam um risco 6,3 vezes maior de possuir problemas quando comparadas às digitadas (MARTINS *et al.*, 2014; AGUIAR *et al.*, 2006).

A prescrição escrita de forma manual torna-se um fator de indução de erros na dispensação (SILVÉRIO, LEITE, 2010). No estudo anterior de COSTA (2016), 4,5% das receitas apresentavam problemas de legibilidade, mas na recente pesquisa, nenhuma prescrição apresentou esse problema. Um estudo encontrou ilegibilidade em 0,7% das prescrições (LEAL *et al.*, 2020), enquanto outras investigações encontraram valores que variam de 2% ao exorbitante valor de 64,03% das prescrições com problemas de legibilidade (SAMPAIO *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2019; PEGORARO, GONÇALVES, 2017; CUNHA *et al.*, 2016; BRITO *et al.*, 2016; JUNIOR, 2015; SANAJOTTO, PILOTO, 2014; NASCIMENTO, MAGALHÃES, 2013) (Tabela 1). Receitas ilegíveis podem gerar graves riscos de erros de leituras e vendas de medicamentos, causando sérios problemas metabólicos e até levar ao óbito (PEGORARO, GONÇALVES, 2017).

Conforme mencionado, a maioria das prescrições são provenientes do SUS, porém na comparação entre os dois estudos, essa origem caiu de 94,2% (COSTA, 2016) para 88,79% das prescrições provenientes de serviços públicos de saúde, resultado semelhante ao encontrado por Cunha *et al.* (2016), onde 82,21% eram provenientes do SUS e superior ao estudo de Santos *et al.* (2020), onde 71,3% vinham do serviço

público. Analisando-se a classe profissional desses prescritores, o presente estudo apontou que a maioria foi de médicos clínicos gerais (73,15%), seguido de médicos do Programa mais médicos para o Brasil (11,84%), cuja especialidade não foi especificada, e odontologistas (10,78%). Em estudo semelhante, as especialidades que mais prescreveram antimicrobianos foi a clínica médica com 84,3% e odontólogo, com 22,1% das prescrições (NOGUEIRA *et al.*, 2015). Outro estudo constatou que 68,3% das prescrições foram realizadas por clínicos gerais (SANTOS *et al.*, 2020).

Em relação ao antimicrobiano mais utilizado, os dados do presente estudo são semelhantes aos de outros estudos, onde o medicamento mais dispensado é a Amoxicilina (COSTA, 2016; SANTOS *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2019; LIMA, ABREU, 2017; VALENTINI *et al.*, 2017; NOGUEIRA *et al.*, 2015) (Tabela 1). A Amoxicilina está entre os antimicrobianos mais utilizados, sendo esse perfil já esperado, pois pertence à classe das penicilinas, com amplo espectro de ação, baixa toxicidade e atua na parede bacteriana, constituindo tratamento de primeira escolha para vários quadros infecciosos (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Apesar de seu largo espectro, é susceptível a degradação por betalactamases, por isso, é necessária precaução na prescrição e uso para evitar o surgimento de novas resistências bacterianas (JUNIOR, 2015).

Outro ponto a ser discutido é que na clínica médica é esperado que a classe de antimicrobianos beta-lactâmicos como as penicilinas (amoxicilina) e cefalosporinas (cefalexina) sejam as mais prescritas, pois são os compostos mais utilizados no tratamento das infecções bacterianas e rotineiramente empregados como primeira ou segunda linha em infecções agudas frequentemente atendidas na atenção básica de saúde (ARAÚJO e AZEVEDO 2020). O tratamento dessas infecções é normalmente

realizado por clínicos gerais nas Unidade Básicas de Saúde (UBS), o que pode justificar que esse profissional seja o principal prescritor.

O aviamento da receita contendo antimicrobiano deve estar dentro do prazo de dez dias, segundo a RDC nº 471 de 2021 (BRASIL, 2021) para se garantir o controle e diminuição do uso indiscriminado. No nosso trabalho, todas as prescrições estavam dentro do prazo estabelecido por lei e 4,65% não apresentavam data de prescrição; resultado pior do que o observado no estudo anterior no mesmo local, onde apenas 0,7% das receitas não possuíam data (COSTA, 2016). O presente resultado é melhor quando comparado com outros estudos, nos quais os valores foram de 5,98% a 27% (OLIVEIRA *et al.*, 2019; LIMA, ABREU, 2017; BRITO *et al.*, 2016; JUNIOR, 2015; SANAJOTTO e PILOTO, 2014; MARTINS *et al.*, 2014; NASCIMENTO, MAGALHÃES, 2013), igual ao encontrado por Nogueira e colaboradores (2015) de 4,7% e com resultado pior que outros estudos, onde nenhuma receita apresentava-se sem data (CUNHA *et al.*, 2016) e onde apenas 1,6% não apresentavam-se datadas (SANTOS *et al.*, 2020; JUNIOR, BATISTA, 2019) (Tabela 1).

Em relação à assinatura do prescritor, no estudo anterior, realizado na mesma farmácia, apenas uma (0,1%) das receitas analisadas não estava assinada (COSTA, 2016). Já no novo estudo, todas estavam assinadas. Outros estudos encontraram esse bom resultado, o que mostra a atenção do prescritor em assinar suas prescrições (SAMPAIO *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2019; JUNIOR, BATISTA, 2019; VALENTINI *et al.*, 2017; CUNHA *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2014; NASCIMENTO, MAGALHÃES, 2013). Por outro lado, ainda são encontrados estudos com resultados desfavoráveis, onde a assinatura não foi encontrada em 8,8% (SANAJOTTO, PILOTO, 2014) a alarmante 75,5% das prescrições (JUNIOR, 2015) (Tabela 1).

Segundo a RDC 471/2021, os dados do paciente e do prescritor devem estar presentes na receita. Se no estudo anterior nenhuma receita possuía os dados completos sobre o paciente (nome, idade e sexo), na pesquisa atual, 10,15% delas continham todos esses dados, resultado ainda baixo, mas com grande melhora. Estudos que realizaram essa análise, encontraram até a ausência do nome do paciente em 2,55% (OLIVEIRA *et al.*, 2019), 6,3% (LEAL *et al.*, 2020) e 11,67% (PEGORARO, GONÇALVES, 2017) das prescrições. Sanajotto e Piloto (2014) observaram falhas no preenchimento de nome, idade e sexo em 92,4% das prescrições. Valentini *et al.* (2017) constataram que a idade é um dos itens menos presentes nas prescrições avaliadas. Assim, observa-se pouca adesão dos prescritores em informar a idade do paciente, cabendo ao farmacêutico no ato da dispensação buscar essa informação para uma melhor orientação quanto ao uso do medicamento.

Nos dados de identificação do emitente devem constar o nome do profissional com sua inscrição no Conselho Regional, assinatura e carimbo (BRASIL, 2021). Das prescrições analisadas, apenas 0,42% não apresentavam carimbo de identificação, valor inferior ao 1% encontrado no estudo anterior (COSTA, 2016). Estudos apresentaram valores distintos de prescrições não carimbadas, variando de zero (CUNHA *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2014) a 75,5% (JUNIOR, 2015) (Tabela 1).

O uso de antimicrobianos deve ser racional e seguro, a fim de evitar problemas relacionados a medicamentos. Apesar da RDC 471/2021, muitas prescrições ainda apresentam graves erros. A qualidade das informações descritas nas prescrições é fundamental para a correta dispensação e utilização dos medicamentos. O receituário é a ordem dirigida ao farmacêutico, tornando-se um importante elo de comunicação entre os profissionais envolvidos no cuidado ao paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados no presente estudo demonstram que grande parte dos prescritores estão atentos em cumprir alguns quesitos exigidos pela RDC nº 471/2021. Após a adesão ao programa Farmácia de Todos, o rigor em relação aos requisitos exigidos por lei no momento da retenção da prescrição foi muito maior, além disso ocorreu melhor comprometimento dos profissionais prescritores além de maior educação em saúde. Além disso, a maioria dos resultados encontra-se com melhores padrões quando comparado ao estudo anterior realizados no mesmo estabelecimento e aos valores encontrados na literatura.

A pesquisa reafirmou a constante necessidade de atualização dos profissionais prescritores e dispensadores, bem como atuação de orientação dos respectivos conselhos de classe. Nesse contexto, fica claro que não basta apenas o diagnóstico preciso e a seleção adequada do antimicrobiano se a prescrição não for rigorosamente elaborada e completa em todos os seus aspectos.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Aguiar, G.; Silva Júnior, L.A; Ferreira, M.A.M. Ilegibilidade e Ausência de Informação nas prescrições médicas: Fatores de risco relacionados a erros de medicação. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v.19, n.2, p.84-91, 2006.
- Araújo, L.L.C.; Azevedo, F.H.C. Study of the beta-lactamase enzyme and its relationship with antibiotic resistance. **Research, Society and Development**, v.9 n.7 p. 1-13, 2020.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências, 1999.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. Diário Oficial da União, Brasília, 28 de outubro de 2010.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. Diário Oficial da União, Brasília, 9 de maio de 2011.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica. Diário Oficial da União, Brasília, 23 de fevereiro de 2021.

Brito, J.A.B.; Godoy, L.C.; Saraiva, E.A.S.; Franco, A.J. Identificação de inconformidades nas prescrições de antimicrobianos de uma drogaria de Ponte Nova - Minas Gerais. **Anais VIII SIMPAC**, v. 8, n. 1, p. 481-486, 2016.

Costa, M.M. Análise das prescrições de antimicrobianos: farmácia pública da prefeitura de Carmo do Cajuru, Minas Gerais, Brasil. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 73-84, 2016.

Cunha, G.M.N.; Braga, D.A.O.; Maia, A.K.S.N.; Cândido, J.L.L.; Barros, K.B.N.T.; Pessoa, C.V.; Vasconcelos, L.M.O. Prescrições de antibióticos em farmácias comunitárias de Milhã, Ceará: realidade após a RDC 20/2011. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 3, p. 41-48, 2016.

Ferreira, T.A.; Ferreira, F.D. Qualidade da prescrição de antimicrobianos comercializados na região noroeste do Paraná, Brasil. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v.10, n.1, p.131-137. 2015.

Guimarães, D.O.; Momesso, L.S.; Pupo, M.T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3. p. 667-79, 2010.

Honda, K.L.; Almeida, R.M.F. Antimicrobiano de uso restrito e agentes microbiológicos isolados em um hospital de referência de doenças tropicais do Norte do Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.6, p.58344-58357, 2021.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - **IBGE**. Informações estatísticas – Carmo do Cajuru, 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/carmo-do-cajuru.html>. Acesso em 18 de março de 2021.

Junior, A.G. Análise das prescrições de antimicrobianos dispensados em uma drogaria da cidade de Colider-MT. **FACIDER Revista Científica**, Colider, n. 08, 2015.

Junior, F.C.S.; Batista, A.M. Prescrições de antimicrobianos em Unidades Básicas de Saúde de um município do Seridó Potiguar, Brasil. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v.31, n.3, p.271-276, 2019.

Leal, A.J.M.; Gois, J.N.M.; Nunes, L.E. Análise de prescrições de substâncias sujeitas a controle especial e antimicrobianos em uma farmácia de Campo Grande, RN. **Research, Society and Development**, v.9, n.9, 2020.

Lima, M.C.S.; Abreu, B.S. RDC 20/2011: Análise de prescrições médica de antimicrobianos em uma drogaria do Distrito Federal. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 6, n. 2, p. 103-8, 2017.

Martins, N.B.; Sousa, L.M.G; Torres, M.L.D; Firmo, W.C.A. Análise de prescrição médica de antibióticos de uma farmácia comercial do município de Imperatriz - MA. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 1-9, 2014.

Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais – **Resolução SES nº 1.416 de 28 de maio de 2008**. Institui critérios, valores e prazos para apresentação de propostas visando a concessão do incentivo financeiro para estruturação das unidades da rede estadual de Assistência Farmacêutica no âmbito da 1ª etapa do Programa Farmácia de Minas – REDE FARMÁCIA DE MINAS, 2008.

Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais – **Rede Farmácia de Minas**. Coordenação Executiva da Rede Farmácia de Minas, 2011. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/page/351-rede-farmacia-de-minas-sesmg>. Acesso em 08 de dezembro de 2021.

Minas Gerais. Tribunal De Contas Do Estado De Minas Gerais. **Relatório Final de Auditoria Operacional - Assistência Farmacêutica: Programa Farmácia de Minas**, 2013.

Nascimento, O.S.; Magalhães, I.R.S. Análise das prescrições de antimicrobianos dispensados em uma rede de drogarias na região norte do Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia (Brazilian Journal of Pharmacy)**, v. 94, n. 3, p. 211-218, 2013.

Nogueira, A.G.; Moraes, E.V.; Toledo, O.R.; Oliveira, C.C.; David, F.L. Falhas na prescrição e dispensação de antimicrobianos em uma farmácia básica na Amazônia Legal, Brasil. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13, n. 1, p. 707-716, 2015.

Oliveira, L.B.; Griebeler, S.A.; Silva, E. Análise das prescrições de antimicrobianos dispensados em uma Drograria do município de Santo Ângelo – RS. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, v. 3, n. 1, p. 32-41, 2019.

O'Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Famr-review.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F160518_Final%2520paper_with%2520cover.pdf&clen=2369680&chunk=true

Pegoraro, F.; Gonçalves, N.M.F.M. Análise de erros no contexto das prescrições médicas de antimicrobianos em uma farmácia privada da cidade de Quedas do Iguaçu. **Revista UNIANDRADE**, v. 17, n. 2, p. 51-62, 2017.

Rosa, M.B.; Perini, E.; Anacleto, T.A.; Neiva, H.M.; Bogutchi, T. Legibilidade de prescrições médicas com medicamentos potencialmente perigosos em um hospital de Belo Horizonte, MG. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, p. 22-28, 2003.

Sampaio, P.S.; Sancho, L.G.; Lago, R.F. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 1, p. 15-22, 2018.

Sampaio, V.V.; Aguiar, A.M.; Araruna, A.R.O. Análise de receituários antimicrobianos dispensados em uma farmácia comercial no município de Juazeiro do Norte - CE. **Visão Acadêmica**, v.21, n.1, 2020.

Sanajotto, B.S.; Piloto, J.A.R. Análise da prescrição de antimicrobianos dispensados em uma farmácia do Paraná, Maringá. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 3, p. 15-19, 2014.

Santos, T.A.X.; Cruz, I.B.; Fonseca, S.A.; Júnior, V.S.M.; Borges, B.K.A.; Duarte, E.R. Análise das prescrições de antimicrobianos dispensados em uma drogaria no norte de Minas Gerais. **Visão Acadêmica**, v.21, n.2, 2020.

Silvério, M.S.; Leite, I.C.G. Qualidade das prescrições em município de Minas Gerais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n.6, p. 675-680, 2010.

Valentini, M.H.; Silva, A.C.; Roginski A.C.; Cichota, L.C.; Grazziotin, N.A.; Diefenthaler, H.S. Análise da qualidade de prescrições de antimicrobianos comercializados em uma drogaria da Região Norte do Rio Grande do Sul. **HU Revista**. v. 43, n. 1, p. 19-24, 2017.

Zimerman, R.A. Uso Racional de Medicamentos selecionados. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos / MS. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Série A. **Normas e Manuais Técnicos**, n.3, 2012.



Rua Rodrigues Caldas, 493 - Santo Agostinho
Belo Horizonte/MG | CEP: 30190-120

www.crfmg.org.br
