

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Gabriela de Paula Guimarães Rodrigues

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS
ENVOLVENDO OPIÓIDES NO BRASIL**

Belo Horizonte

2023

Gabriela de Paula Guimarães Rodrigues

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS
ENVOLVENDO OPIÓIDES NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dra. Mariana Martins
Gonzaga do Nascimento

Belo Horizonte

2023

Ficha Catalográfica

R696e Rodrigues, Gabriela de Paula Guimarães.
Eventos adversos relacionados a medicamentos envolvendo opióides no Brasil [recurso eletrônico] / Gabriela de Paula Guimarães Rodrigues Coura. – 2023.
1 recurso eletrônico (89 f. : il.) : pdf

Orientadora: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Analgésicos opióides – Teses. 2. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos – Teses. 3. Erros de medicação – Teses. 4. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos – Teses. 5. Farmacovigilância – Teses. 6. Segurança do paciente – Teses. I. Nascimento, Mariana Martins Gonzaga do. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.7042

Elaborado por Aline Guimarães Amorim – CRB-6/2292

Folha de aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS ENVOLVENDO OPIOIDES NO BRASIL

GABRIELA DE PAULA GUIMARÃES RODRIGUES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 13 de dezembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Mariana Martins Gonzaga do Nascimento - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Mario Borges Rosa (FHEMIG)
Dyego Carlos Souza Anacleto de Araújo (UFES)



Documento assinado eletronicamente por **Dyego Carlos Souza Anacleto de Araújo, Usuário Externo**, em 13/12/2023, às 11:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Servidor(a)**, em 14/12/2023, às 16:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mario Borges Rosa, Usuário Externo**, em 14/02/2024, às 13:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2860315** e o código CRC **94CCF11B**.

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de muito aprendizado, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização deste sonho (e que sonho). Por isso, expresso aqui através destas palavras, um pouquinho da importância que elas tiveram, e ainda tem, nesta conquista e toda esta trajetória. Primeiramente, agradeço a Deus, que me ajudou a superar os obstáculos, me dando forças para concluir essa dissertação de mestrado que tanto me ajudou a evoluir e que nos momentos mais difíceis se fez presente em minha vida, como sempre. À minha orientadora, que ousou chamar de querida amiga, sem sua assistência e envolvimento dedicado em todas as etapas do processo, este projeto nunca teria sido realizado ou teria saído do papel, obrigada por sempre acreditar em mim. Por vezes você se tornou muito além de orientadora, foi mentora acadêmica, profissional e pessoal, por isso, meu mais sincero e carinhoso agradecimento Mari. Ao meu marido, Paulo Eduardo, pela compreensão, apoio, incentivo, me estimulando nos momentos mais difíceis, eu te amo e seguimos juntos nesta jornada. Aos meus pais Mirtes e Edimauro, meus irmãos Henrique e Vinicius e minha madrinha e segunda mãe Mônica, obrigada por desejarem sempre o melhor para mim e por estarem sempre ao meu lado emanando boas energias para que eu pudesse superar cada obstáculo em meu caminho e chegar aqui e principalmente pelo amor imenso que demonstram por mim, amo cada um de vocês. Agradeço ainda a todos os professores e colegas de turma pelo conhecimento e experiências trocadas, aos membros das bancas que com muita sabedoria compartilharam seus conhecimentos e me ajudaram a melhorar ainda mais a minha dissertação. Estar na Universidade novamente, foi maravilhoso e rejuvenesceu e iluminou minha vontade de seguir sempre estudando. Também gostaria de agradecer a todos os meus amigos que me apoiaram e me incentivaram a buscar o meu objetivo, meu melhor e nunca desistir. Por fim, gostaria de dizer que estas poucas palavras não expressam nem metade da alegria e gratidão que estou sentindo em chegar até aqui.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim, terá o que colher” Cora Coralina

RESUMO

O uso de opioides no mundo configura uma epidemia, sendo frequente eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) envolvendo essa classe de fármacos, incluindo aqueles com desfechos graves, incluindo mortes. Os opioides são medicamentos potencialmente perigosos, e, apesar de não configurarem entre os analgésicos mais utilizados no Brasil, são a segunda classe de medicamentos mais utilizada de forma não prescrita ou diferente da prescrita conforme o Levantamento Nacional de Uso de Drogas, podendo relacionar-se a danos consideráveis. Entretanto, ao conhecimento dos autores, estudos que descrevem a ocorrência de EAM envolvendo opioides no Brasil inexistem. Este trabalho tem por objetivo descrever as suspeitas de EAM envolvendo medicamentos opioides notificadas no sistema VigiMed da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para tal, foi realizado um estudo descritivo baseado nas notificações realizadas entre 2018 e 2023, relativas a pelo menos um medicamento opioide. Todos os dados advêm de banco primário do VigiMed disponibilizado na área de dados abertos em farmacovigilância da Anvisa. As notificações de suspeitas de EAM foram descritas de acordo com o mês de notificação, fonte notificadora e paciente envolvido. Para cada notificação, mais de uma reação pode estar vinculada, sendo essas também descritas conforme o tipo de reação, desfecho e gravidade. Os opioides suspeitos de estarem envolvidos nas reações também foram descritos. Foram notificadas 9.532 suspeitas de EAM envolvendo opioides no período avaliado, representando 5,9% do total de notificações. A maioria das notificações era oriunda da região sudeste (46,5%) e sul (13,3%) e teve como tipo de entrada da notificação, o “serviços de saúde” (n=7.103; 74,5%) como mais frequente e pelo menos um farmacêutico atuou como notificador para a maioria das notificações (67,5%; n=6.436). Foi observada uma média de 183,3 notificações por mês, e a maioria das suspeitas de EAM envolvendo opioides continham indivíduos do sexo feminino (61,6%; n=5.866), adultos (52,5%; n=5.004) e idosos (19,1%, n=1.824). Observou-se um total de 17.738 reações envolvendo opioides e um predomínio destas relacionadas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneas num total de 10.670 opioides supostamente envolvidos em EAM. A partir deste estudo, foi possível analisar os EAM envolvendo opioides, que demonstrou frequência considerável e crescente, em contramão do decréscimo de utilização da classe no Brasil. Isso demonstra que o uso deve ser devidamente monitorado no contexto nacional, prevenindo uso inadequado dessa classe.

Palavras-chave: analgésicos opioides; efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos; erros de medicação; sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; farmacovigilância; segurança do paciente.

SUMMARY

The use of opioids worldwide is an epidemic, with adverse drug-related events (ADE) involving this class of drugs being frequent, including those with serious outcomes, including deaths. Opioids are potentially dangerous medications, and, despite not being among the most used analgesics in Brazil, they are the second class of medications most used in a non-prescribed or different way than prescribed according to the National Drug Use Survey, and may be related to considerable damage. However, to the authors' knowledge, studies describing the occurrence of ADEs involving opioids in Brazil do not exist. This work aims to describe suspected ADEs involving opioid medications reported in the VigiMed system of the National Health Surveillance Agency (Anvisa). To this end, a descriptive study was carried out based on notifications made between 2018 and 2023, relating to at least one opioid medication. All data comes from the VigiMed primary database available in Anvisa's open pharmacovigilance data area. Reports of suspected ADEs were described according to the month of notification, reporting source and patient involved. For each notification, more than one reaction may be linked, and these are also described according to the type of reaction, outcome and severity. Opioids suspected of being involved in the reactions have also been described. 9,532 suspected ADEs involving opioids were reported in the period evaluated, representing 5.9% of total notifications. The majority of notifications came from the southeast (46.5%) and south (13.3%) regions and had "health services" (n=7,103; 74.5%) as the most common entry type. frequent and at least one pharmacist acted as notifier for the majority of notifications (67.5%; n=6,436). An average of 183.3 notifications per month was observed, and the majority of suspected ADEs involving opioids were female (61.6%; n=5,866), adults (52.5%; n=5,004) and elderly people. (19.1%, n=1,824). A total of 17,738 reactions involving opioids were observed and a predominance of these were related to cutaneous and subcutaneous tissue disorders in a total of 10,670 opioids supposedly involved in ADE. From this study, it was possible to analyze ADEs involving opioids, which demonstrated a considerable and increasing frequency, contrary to the decrease in use of the class in Brazil. This demonstrates that use must be properly monitored in the national context, preventing inappropriate use of this class.

Keywords: analgesics, opioid; effects drug-related adverse reactions; medication error; adverse drug reaction reporting systems; pharmacovigilance; patient safety.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Acrônimo “A PINCH” que auxilia na memorização de medicamentos de alto risco que são prioritários para o terceiro desafio global em segurança do paciente, denominado “Medicação sem Danos”	17
Figura 2 - Diagrama oficial da estrutura estratégica do desafio “Medicamentos sem Danos”	18
Figura 3 – Escala Visual Analógica (EVA)	23
Figura 4 – Escala Visual Numérica (EVN)	23
Quadro 1 – Behavioral Pain Scale (BPS)	24
Figura 5 – Percentual de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opioides no VigiMed por regiões do Brasil. 2018 a 2023	33
Figura 6 – Número de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opioides no VigiMed por estado do Brasil. 2018 a 2023	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme tipo de entrada no VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	35
Tabela 2 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme fonte de recebimento no VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	35
Gráfico 1 – Frequência de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opióides globais, graves e não graves no VigiMed por mês. 2018 a 2023	36
Tabela 3 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme fonte de recebimento no VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	37
Tabela 4 – Reações pela classificação sistema órgão classe (SOC)	38
Tabela 5 - Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	39
Tabela 6 - Distúrbios Gastrointestinais	40
Tabela 7 - Frequência relativa e absoluta dos desfechos para as reações “graves” e “não graves” conforme VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	41
Tabela 8 - Frequência da gravidade das reações classificadas como “graves” e conforme VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	42
Tabela 9 - Frequência dos opioides supostamente envolvidos em EAM conforme VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	43
Tabela 10 – Proporção das vias de administração dos opioides supostamente envolvidos em EAM conforme VigiMed. Brasil. 2018 a 2023	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EA	Evento Adverso
EAM	Evento Adverso a Medicamento
EM	Erros de Medicação
EUA	Estados Unidos da América
FAERS	<i>Adverse Event Reporting System</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HLT	<i>High Level Terms</i>
HLGT	<i>High Level Group Terms)</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
ISMP	Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos
MAV	Medicamentos de Alta Vigilância
MEDDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MPP	Medicamento Potencialmente Perigoso
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SOC	<i>System Organ Class</i>
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 Segurança do Paciente – Um breve histórico	15
2.2 Desafio Global “Medicação sem Danos”	16
2.2.1 <i>Transição do cuidado</i>	16
2.2.2 <i>Polifarmácia</i>	16
2.2.3 <i>Situações de alto risco</i>	17
2.2.4 <i>Domínios de Trabalho</i>	18
2.3 Plano de Ação Global para Segurança do Paciente e a Temática dos Erros de Medicação	20
2.4 Segurança no Uso de Medicamentos	21
2.4.1 <i>Eventos Adversos Relacionado a Medicamentos</i>	21
2.4.2 <i>Erros de Medicação (EM)</i>	21
2.4.3 <i>Reação Adversa a Medicamentos</i>	22
2.4.4 <i>Farmacovigilância</i>	22
2.4.5 <i>Sistemas de Notificação</i>	23
2.4.6. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA</i>	24
2.4.6.1 <i>Níveis da hierarquia estrutural</i>	25
2.5 Analgesia e uso de opioides	25
2.5.1 <i>Medicamentos opióides</i>	28
2.6 Segurança no uso de opioides	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos	31
4 MÉTODOS	32
4.1 Fonte, Coleta e Processamento de Dados.....	32
4.2 Variáveis e Análise de Dados.....	33
4.2.1 <i>Notificações de Suspeita de EAM</i>	33
4.2.2 <i>Reações/sintomas</i>	34
4.3 Aspectos éticos	35
5 RESULTADOS	36
5.1 Notificações de Suspeitas de EAM.....	36

5.2 Caracterização dos indivíduos envolvidos nas notificações de EAM com opióides	39
5.3 Caracterização das reações relacionadas a opioides	40
5.4 Caracterização dos opioides envolvidos em suspeitas de EAM	45
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICE A.....	65

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos são tecnologias frequentemente utilizadas e seu processo de utilização é complexo, dinâmico e compreende várias etapas (KOHN, et. al., 2000). Em especial, os medicamentos opioides, apesar de serem extremamente importantes no processo de analgesia para múltiplas condições de saúde, configuram entre os chamados medicamentos potencialmente perigosos, que, além do risco inerente de dano associado ao produto em si, também apresentam maior risco de causar desfechos negativos consideráveis quando envolvidos em erros de medicação (ISMP BRASIL, 2019).

A prescrição de opioides só deve ocorrer se os benefícios superarem os riscos relacionados à sua utilização, com destaque para a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) como náuseas, vômito, constipação, confusão mental e até graves casos de depressão respiratória e parada cardiorrespiratória (WHO, 2019; CDC, 2016). Erros de medicação envolvendo tais medicamentos potencializam a ocorrência de EAM, sobretudo mediante uso de doses erradas, que são comuns tendo em vista a ampla variedade de formas farmacêuticas e representantes da classe disponíveis (WHO, 2019; ISMP CANADA, 2017).

Em adição, no mundo, estudos demonstram o uso crescente de opioides, principalmente em países desenvolvidos, fazendo com que estes estejam relacionados à ocorrência de EAM graves, que incluem morte (JU et al., 2022; NI et. al, 2023). Tais EAM frequentemente se associam a situações de abuso e vício, sendo que, no período de 2017 a 2021, os opioides ficaram em primeiro lugar na lista das 10 principais classes de medicamentos associadas a uma *overdose* de acordo com o sistema de notificação de eventos adversos estadunidense (NI et al, 2023).

Os opioides não configuram entre os analgésicos mais utilizados no Brasil, e dados indicam que seu consumo vem decaindo ao longo dos últimos anos (JU et al., 2022; DAL PIZZOL et al., 2019). Entretanto, trata-se da segunda classe de medicamentos mais utilizada de forma não prescrita ou diferente da prescrita conforme o Levantamento Nacional de Uso de Drogas realizado pela FIOCRUZ em 2015 (BASTOS et al, 2017), sendo identificada uma frequência de uso “não médico” de opioides no Brasil de 2,9% no mesmo ano (KRAWCZYK et al., 2020).

Tais dados demonstram a essencialidade da farmacovigilância dos EAM envolvendo opioides também para o cenário nacional, já que seu monitoramento é importante para o delineamento de estratégias de promoção de uso seguro e de mitigação de danos. Entretanto, ao conhecimento dos autores, estudos que descrevem a ocorrência de EAM envolvendo opióides no Brasil inexistem. É nesse contexto que o presente estudo se insere.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Segurança do Paciente – Um breve histórico

A segurança do paciente é um tema em discussão frequente por todos os sistemas de saúde do mundo. É conceituada como: “redução a um mínimo aceitável, o risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde” (BRASIL, 2014).

No relatório do *Institute of Medicine* (IOM) de 1999 – *To Err is Human* (Errar é Humano) - foram reportadas 98 mil mortes por ano decorrentes de erros relacionados ao cuidado em saúde em hospitais (KOHN, et. al., 2000). Desde então, a discussão sobre segurança do paciente foi intensificada, sendo ressaltada a necessidade de melhoria contínua para promovê-la, bem como a da análise da frequência e perfil de incidentes como forma de aprendizado (KOHN, et. al., 2000).

Nessa perspectiva, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou a Aliança Mundial para Segurança do Paciente, passando a ditar as propostas de melhorias a serem adotadas pelos Estados Membros. Em adição, a Aliança Mundial para segurança do Paciente determina os desafios globais de segurança do paciente (WHO, 2021).

Até o momento, foram publicados os desafios de “Higienização das Mãos” (2005), com o objetivo de reduzir as infecções relacionadas à assistência à saúde, concentrando-se na melhoria da higienização das mãos; “Cirurgia Segura” (2008), dedicado a reduzir os riscos associados às cirurgias; e o desafio “Medicação sem Danos” (2017), com o objetivo de reduzir o nível de ocorrência com danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos em 50% em todo o mundo em cinco anos (WHO, 2005; OMS, 2009; WHO, 2017).

2.2 Desafio Global “Medicação sem Danos”

Os erros de medicação (EM) têm um custo ao sistema de saúde de aproximadamente US\$42 bilhões (cerca de R\$136 milhões) e correspondem a 30% dos erros no ambiente hospitalar, dados estes de países que realizam notificações regulares sobre erros e podem causar pelo menos uma morte todos os dias. Países que não realizam notificações e monitoramento contribuem para a subnotificação, o que pode mascarar ainda mais esses números (OPAS, 2021; ISMP, 2018).

Para atingir o objetivo de reduzir a ocorrência com danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos em 50% em todo o mundo, o desafio conta com três áreas prioritárias, nas quais pacientes se tornam mais vulneráveis a EMs: transições no cuidado, polifarmácia e situações de alto risco (WHO, 2017).

2.2.1 Transição do cuidado

As transições de cuidado representam um dos momentos de maior risco para os pacientes. Uma vez que, em transições de setores intra-hospitalares, de atenção primária para hospitais, nas passagens de plantão da equipe assistencial, erros graves podem acontecer, devido a quebras de comunicação de informações importantes, como os medicamentos utilizados. Portanto, o reforço de estratégias nas transições de cuidado é fundamental para garantir a segurança do paciente e pode acontecer com a estruturação de documentos com informações atualizadas, adoção de conciliação medicamentosa, ferramentas de comunicação padronizadas, entre outras estratégias (WHO, 2017).

2.2.2 Polifarmácia

A polifarmácia é considerada quando o uso concomitante de medicamentos ultrapassa quatro ou mais diariamente. Esta situação atinge muitos idosos e pessoas usuárias de tratamentos crônicos, e vem crescendo ao longo dos anos, devido ao aumento da expectativa de vida e melhora no diagnóstico e terapêutica de doenças. Os EMs nestes casos se iniciam em prescrições que, quando não estão adequadas,

podem conter duplicidades e interações medicamentosas importantes. Por isso os pacientes têm papel fundamental e podem contribuir para a segurança quando recebem orientações e informações corretas sobre os medicamentos (WHO, 2017).

2.2.3 Situações de alto risco

Dentre as situações de alto risco, destacam-se as circunstâncias clínicas de cada paciente, como internações hospitalares decorrentes a alguma ocorrência clínica aguda ou grave, extremos etários e submissão a cuidados intensivos, que os tornam mais suscetíveis a erros (WHO, 2017, ISMP, 2018). Outra situação de alto risco seria o uso de MPP (Medicamentos Potencialmente Perigosos) ou MAV (Medicamentos de Alta Vigilância), com destaque para os medicamentos presentes no acrônimo “A PINCH”, delimitado pela OMS (Figura 1).

Figura 1 – Acrônimo “A PINCH” que auxilia na memorização de medicamentos de alto risco que são prioritários para o terceiro desafio global em segurança do paciente, denominado “Medicação sem Danos”.



Fonte: adaptado de ISMP Brasil (2019).

2.2.4 Domínios de Trabalho

Além das áreas prioritárias, o Desafio Global também destacou quatro domínios de trabalho a partir da identificação de problemas-chave para o uso seguro de medicamentos (Figura 2). São eles: 1) pacientes e a comunidade, que necessitam de mais informações para tomada de decisões conscientes; 2) medicamentos, que muitas vezes apresentam embalagens e nomes semelhantes, nomes complexos e com informações não suficientemente claras; 3) profissionais de saúde, que necessitam estar em constante atualização para melhoria na comunicação entre pares e com o próprio paciente, bem como garantir melhores prescrições e segurança na administração; 4) sistemas e práticas de medicação, nos quais a melhoria sistêmica e resiliência aos riscos e danos precisam ser bem projetados (WHO, 2017).

Figura 2 - Diagrama oficial da estrutura estratégica do desafio “Medicamentos sem Danos”.



Fonte: *Medication Without Harm*, 2017

A implementação desse último Desafio Global “Medicação sem Danos” foi prejudicada em decorrência da pandemia do novo coronavírus, fazendo com que a OMS também adotasse, no Dia Mundial da Segurança do Paciente de 2022 (dia 17 de setembro), o tema “Uso Seguro de Medicamentos”, como uma proposta de revitalizar o Desafio. Estratégias para contemplar tal temática também foram incluídas no Plano de Ação Global para a Segurança dos Pacientes (2021-2030) (WHO, 2022).

2.3 Plano de Ação Global para Segurança do Paciente e a Temática dos Erros de Medicação

Em maio do ano 2021, aconteceu a 74^o Assembleia Mundial da Saúde que firmou o “Plano de Ação Global de Segurança do Paciente 2021-2030” com o objetivo de aprimorar a segurança do paciente como componente essencial na avaliação de desempenho de todos os sistemas de saúde do mundo (ASTIER-PENA et al., 2021). De acordo com esse Plano, a Segurança do Paciente seria:

Um quadro de atividades organizadas que cria culturas, processos, procedimentos, comportamentos, tecnologias e ambientes capazes de reduzir os riscos de forma consistente e sustentável, reduzir a ocorrência de danos evitáveis e reduzir o dano do impacto quando acontece (WHO, 2021).

Em países de baixa renda, cerca de 134 milhões de eventos adversos (EA) com aproximadamente 2,6 milhões de mortes ocorrem todo ano, enquanto em países de maior renda 1 a cada 10 pacientes estão sujeitos a EA. Esses custos giram em torno de \$1 a 2 trilhões de dólares ao ano para os sistemas de saúde (WHO, 2021). Por isso, o Plano de Ação Global de Segurança do Paciente tem por meta final atingir o máximo possível de redução de danos inevitáveis devido aos cuidados de saúde mundial (WHO, 2021).

As metas do Plano Global de Segurança do Paciente e o 3^o Desafio Global “Medicação Sem Dano” conversam entre si no sentido de reduzir os EA em cuidados de saúde com a visão de um mundo onde ninguém seja prejudicado na assistência à saúde e que todos os pacientes recebam atendimento seguro, respeitoso e oportuno, sempre. Dessa forma, o Plano traz em seu cerne a necessidade de implementar estratégias de prevenção de EAM seguindo o preconizado no Desafio “Medicação sem Danos”, fazendo que sua estrutura continue sendo prioridade para promover a segurança do paciente no mundo (WHO, 2021).

2.4 Segurança no Uso de Medicamentos

Os medicamentos são utilizados com a finalidade de melhorar a qualidade de vida das pessoas. Porém, eles não são isentos de riscos, podendo, em várias etapas do processo da medicação, causar um incidente em saúde (CAPUCHO et. al., 2011). Para compreender melhor tal problemática, exporemos nessa seção alguns conceitos da área.

2.4.1 Eventos Adversos Relacionado a Medicamentos

Qualquer ocorrência médica indesejável que envolva medicamentos ou vacinas que causam danos ao paciente são considerados EAM. Mesmo se não houver certeza de que a intercorrência seja causada pelo tratamento, deve-se considerar como um EAM (ANVISA, 2020). Embora a investigação de EAM possa ser bastante complexa, a identificação dos fatores contribuintes auxilia na melhoria de processos da cadeia medicamentosa.

2.4.2 Erros de Medicação (EM)

Os Erros de Medicação (EM) são:

Qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inadequado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso (BRASIL, 2020).

EMs podem estar muitas vezes associados direta ou indiretamente a fatores humanos, porém raramente são cometidos por negligência e sim pelo processo da cadeia de medicamentosa conter falhas (OTERO-LÓPEZ, 2006).

2.4.3 Reação Adversa a Medicamentos

De acordo com a RDC nº 406 de 2020, as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são:

Qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. (...) a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável (BRASIL, 2020).

São as causas mais importantes de morbidade e mortalidade, tendo suas taxas de prevalência variando de acordo com a metodologia utilizada, bem como a característica dos sistemas de saúde do país investigado (CAPUCHO et. al., 2011).

2.4.4 Farmacovigilância

Após a Segunda Guerra Mundial, houve um avanço significativo na produção de medicamentos, concomitantemente à evolução do arsenal de medicamentos, iniciaram-se os acidentes relacionados ao uso destes produtos (MASTROIANI, 2013). O maior marco da farmacovigilância foi a tragédia causada pela talidomida no início da década de 1960. Esse episódio impulsionou a sistematização dos primeiros esforços internacionais para abordar questões de segurança no uso de medicamentos (OPAS, 2005), .

O medicamento, em si, é uma tecnologia complexa, assim como seu processo de utilização (OPAS, 2011; WHO, 2017). Sob tal perspectiva, é essencial o fortalecimento da farmacovigilância, que seria *“ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos”* (ANVISA, 2020).

Contudo, a prática de vigilância pós-comercialização de medicamentos foi contemplada, indiretamente, na lei Orgânica da Saúde nº 8080, de 19 de setembro de 1990, que estabelece e prioriza ações de promoção, proteção e prevenção da saúde, e de prevenção de doenças, incluindo em suas diretrizes a vigilância sanitária e as ações de assistência farmacêutica (MASTROIANI, 2013).

Os eventos adversos são entendidos como agravos à saúde de um usuário ou de um paciente que podem estar presentes durante o tratamento com um produto farmacêutico, podendo ser erros de medicação, desvio de qualidade dos medicamentos, reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e intoxicações (CAPUCHO, 2011).

Por isso, a observação clínica e a notificação de suspeitas de EAM são formas essenciais de gerar dados que amparem a geração de alertas ou hipóteses de causalidade, fazendo com que estudos específicos de farmacovigilância sejam delineados para ampliar os conhecimentos sobre o perfil de segurança dos medicamentos. Para operacionalizar isso, conta-se com sistemas de notificação, cujo objetivo é permitir a detecção rápida de EAM na população global ou populações específicas (OPAS, 2011).

2.4.5 Sistemas de Notificação

Eventos adversos, que podem causar dano ao paciente, são resultados negativos do cuidado em saúde. Por isso, é necessário conhecer a realidade brasileira quanto à ocorrência de eventos adversos e a partir disso estabelecer metas para gestão dos riscos envolvendo a assistência à saúde (CAPUCHO et al., 2013).

Desta forma a notificação de eventos adversos tem uma relevância e importância para a segurança do paciente, pois tem o propósito de tornar a situação conhecida pelos órgãos e gestores, permitindo o aprendizado a partir das falhas encontradas (HOFFMANN, 2016).

No Brasil, atualmente, o VigiMed é o sistema de notificação que tem papel essencial para a farmacovigilância nacional. Trata-se da adaptação do sistema Vigiflow, do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), centro colaborador da OMS (ANVISA, 2020).

O VigiMed é o sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeitas de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas (ANVISA, 2020).

Todas as notificações de eventos adversos do VigiMed no Brasil são cadastradas automaticamente no banco de dados nacional, e posteriormente enviadas ao banco da OMS, respeitando as determinações da Lei 13.709/2018, que dispõe sobre a

proteção de dados pessoais. O VigiMed foi disponibilizado em 2018 pela Anvisa e recebeu notificações de EAM (ANVISA, 2020). Contudo, poderá ser notificado qualquer ocorrência médica indesejável devido ao uso de medicamentos, tais como: RAM, EM, ausência ou redução de efeito esperado (inefetividade terapêutica), interações, uso abusivo, intoxicação e uso *off-label* (ANVISA, 2020).

2.4.6. Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA

Trata-se de uma terminologia médica internacional, desenvolvida sob patrocínio Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (MEDRA, 2023).

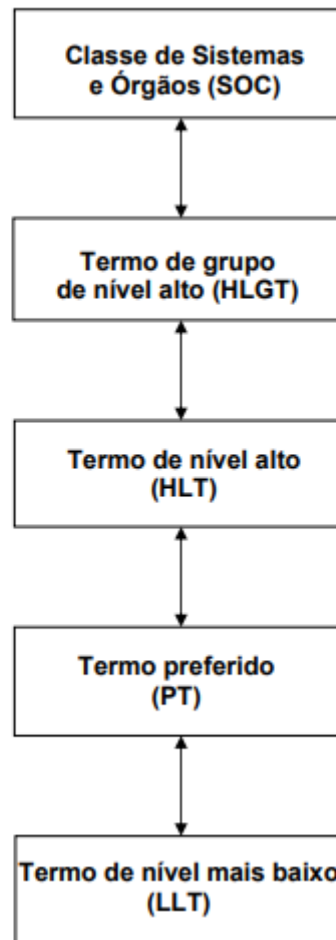
A terminologia do MedDRA se aplica a todas as fases do desenvolvimento de produtos médicos para uso humano, com exceção de toxicologia animal.

O escopo do MedDRA abrange conceitos médicos, relacionados à saúde e regulatórios pertinentes a esses produtos. A terminologia também aborda os efeitos na saúde e o mau funcionamento de dispositivos (p. ex., PT Infecção relacionada a dispositivo e PT Falha no dispositivo).

Além disso, a terminologia também pode servir como respaldo a outros tipos de produtos que são regulamentados em pelo menos um setor, tal como alimentos ou cosméticos. As categorias de termos classificados como “médicos e relacionados à saúde” para esses fins são as seguintes:

- sinais;
- sintomas;
- doenças;
- diagnósticos;
- indicações terapêuticas – incluindo sinais, sintomas, doenças, diagnósticos, diagnóstico ou profilaxia de doença e modificação de função fisiológica;
- nomes e resultados qualitativos de investigações – p. ex., aumentado(a), diminuído(a), normal, anormal, presente, ausente, positivo(a) e negativo(a);
- termos referentes a erros de medicação e à qualidade do produto;
- procedimentos cirúrgicos e médicos; • histórico médico/social/familiar.

2.4.6.1 Níveis da hierarquia estrutural



Fonte: MEDRA, 2023.

2.5 Analgesia e uso de opioides

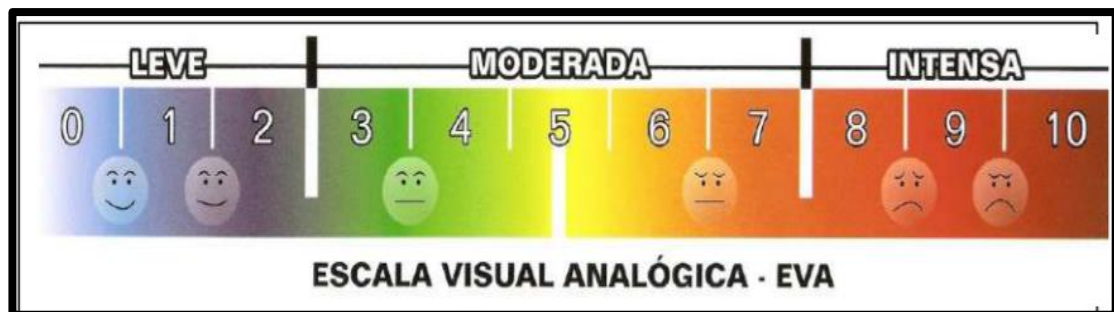
A analgesia tem por objetivo o conforto, sem proporcionar, entretanto, complicações relacionadas ao seu uso inadequado ou de forma prolongada. A primeira intervenção da analgesia é a avaliação e manejo da dor, sob a máxima “Analgesia Primeiro” (RAJA et al., 2020).

A dor pode ser definida como “*uma experiência sensorial emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano*” (RAJA et al., 2020). No caso de lesões de tecidos muscoesqueléticos ou estruturas viscerais, lida-se com a chamada dor nociceptiva (RAJA et al., 2020). Já a dor neuropática relaciona-se ao mal funcionamento do sistema nervoso central ou periférico (RAJA et

al., 2020; COLLOCA *et al.*, 2017). A dor também pode ser classificada temporalmente em aguda, crônica e incidental. Deve-se também considerar a “dor total”, quando fatores sociais, espirituais e emocionais contribuem como desencadeantes da dor (RAJA *et al.*, 2020; COLLOCA *et al.*, 2017).

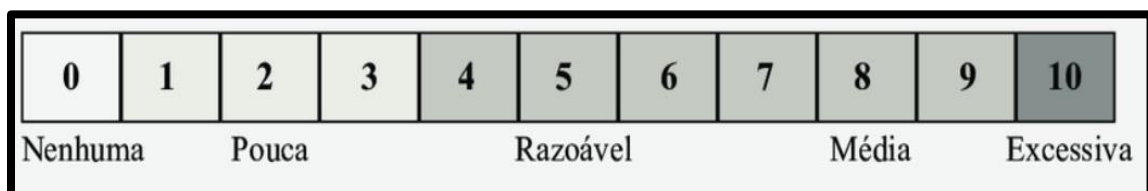
Para o manejo consistente da dor, entretanto, independentemente de seu tipo, é necessário anamnese adequada, que inclui a identificação de sua intensidade com o uso de escalas validadas para sua avaliação, como a EVA (Escala Visual Analógica – Figura 4) ou EVN (Escala Visual Numérica – Figura 5), ou até mesmo a escala de *BPS* (*Behavioral Pain Scale* – Quadro 2), para pacientes em uso de prótese ventilatória (MARRA, 2017; RAJA *et al.*, 2020; DEVLIN, 2018).

Figura 3 – Escala Visual Analógica (EVA)



Fonte: AMIB, 2021.

Figura 4 – Escala Visual Numérica (EVN)



*Zero a 10, sendo que 0 corresponde à “sem dor” e 10, “dor máxima”.

Fonte: AMIB, 2021.

Quadro 1 – Behavioral Pain Scale (BPS)

Behavioural Pain Scale (BPS)		
Item	Descrição	Escore
Expressão facial	Relaxada	1
	Parcialmente tensa (por exemplo, abaixa a sobrancelha)	2
	Totalmente tensa (por exemplo, fecha os olhos)	3
	Faz careta: presença de sulco perilabial, testa franzida e pálpebras ocluídas	4
Membros superiores	Sem movimento	1
	Com flexão parcial	2
	Com flexão total e flexão de dedos	3
	Com retração permanente: totalmente contraído	4
Adaptação à ventilação mecânica	Tolera movimentos	1
	Tosse com movimentos	2
	Briga com o ventilador	3
	Incapaz de controlar a ventilação mecânica	4
Total		

Fonte: AMIB, 2021.

Para cada classificação, existem abordagens distintas, que, porém, são adjuvantes umas às outras. O controle da dor é um direito humano guiado pelos seguintes princípios: 1) pela boca: usar preferencialmente a via oral sempre que possível; 2) pelo relógio: em caso de dor moderada a intensa, administrar medicamentos em intervalos de tempo fixos; 3) para o indivíduo: individualizar a analgesia de forma centrada no paciente; 4) uso de adjuvantes: deve-se usar adjuvantes para potencializar a analgesia, controlar efeitos adversos e sintomas associados; 5) atenção aos detalhes: informar pacientes e cuidadores sobre os medicamentos prescritos; 6) pela escada: promover o uso sequencial de medicamentos para o controle da dor conforme a “escada analgésica” (VARRASSI *et al.*, 2010; WHO,1996). Sob a perspectiva do manejo farmacológico de dor moderada a intensa, de acordo com a escada analgésica, destaca-se o uso de medicamentos opióides (VARRASSI *et al.*, 2010; WHO,1996).

2.5.1 Medicamentos opioides

Medicamentos opioides são aqueles cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da transmissão de estímulos nociceptivos nos receptores μ , Kappa e delta, centrais e periféricos. Dividem-se em agonistas puros, cujos efeitos analgésicos aumentam à medida que a dose é aumentada (codeína, hidrocodona, morfina, fentanil, oxicodona, metadona); agonista-antagonista, que inclui agonistas do receptor μ com menor eficácia intrínseca (agonistas parciais) e fármacos que têm efeitos agonistas em um receptor opioide e efeitos antagonistas em outro (buprenorfina, nalbufina); e fármacos com mecanismo misto, que possuem ação central via estímulo do receptor μ e bloqueio da recaptação de monoaminas (tramadol e tapentadol) (CDC, 2016; VARRASSI et al., 2010).

O uso de opioides possui um balanço risco-benefício adequado sobretudo entre em pacientes refratários a tratamentos iniciais e/ou quando a dor afeta a qualidade de vida. Entretanto, trata-se de uma classe caracterizada por marcada variabilidade de resposta terapêutica entre os indivíduos em decorrência de perfis genéticos, de idade, peso, comorbidades, medicamentos utilizados e uso prévio de opioides. Esse é um fator crítico na determinação e individualização de dose de opioides, que dependem de um ajuste fino entre a efetividade no controle da dor e a prevenção e mitigação de seus eventos adversos. (PING et al., 2017).

O fentanil, por exemplo, é o opioide sintético mais comumente utilizado para analgesia nos cuidados convencionais devido à sua farmacocinética distinta. Contudo, infusões contínuas de fentanil podem levar a uma depuração prolongada e imprevisível que pode prolongar-se para além da interrupção da infusão (MAHMOUD, 2021).

Contudo, o uso inadequado desses medicamentos compromete a segurança do paciente, expondo pacientes ao risco de danos graves, sendo considerados MPP, e, inclusive, destacados como situação de alto risco pelo acrônimo "A PINCH" (ISMP, 2019; WHO, 2019). Os principais danos decorrentes do uso de opioides são: constipação intestinal, náusea, sedação, depressão respiratória, disfunção cognitiva

e incapacidade funcional. A depressão respiratória, em especial, é um dos efeitos com elevado potencial de causar morte entre usuários de opióides (CDC, 2016).

EAM envolvendo opióides, podem ser evitados, na maioria das vezes, com a correta avaliação da dor do paciente, e conseqüentemente a escolha ideal do método de alívio dessa dor, que inclui a instituição de terapia adjuvante adequada e de uso de formas farmacêuticas, doses e posologias adequadas e individualizadas. Porém, o risco de dependência ou “vício” a opioides leva a equipe assistencial a ter receio de utilizar tais medicamentos, e impedindo-os, muitas vezes, de buscar conhecimento essencial sobre os múltiplos tipos de opioides disponíveis e a forma adequada de utilizá-los (FAUST et. al., 2017; IHI, 2012; RAJA, 2020; ISMP CANADA, 2017).

Nesse contexto, o aumento progressivo no uso inadequado de opioides e mortes relacionadas ao uso indiscriminado leva a uma reavaliação do seu papel no tratamento da dor crônica no mundo.

2.6 Segurança no uso de opioides

No mundo, o uso de opioides cresce marcadamente em países desenvolvidos e determinam a chamada “crise de opioides” ou “epidemia de opioides” (THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2022). Nos EUA, a taxa de mortalidade entre indivíduos que fizeram uso de opióides aumentou de 9,0% em 2017 (28.466 mortes) para 9,9% (31.335 mortes) em 2018 (WILSON et al., 2020). Opióides também se mostraram como a classe de medicamentos mais associada a eventos de *overdose* notificados no *Adverse Event Reporting System* (FAERS) da *Food and Drug Administration* (NI et al., 2023).

Dados de consumo sobre opióides no Brasil são escassos, mas alguns apontam que a situação nacional não se assemelha tanto ao cenário observado em países desenvolvidos (BASTOS, KRAWCZYK, 2023). Em Minas Gerais, uma análise da quantidade de unidades dispensadas de analgésicos e anti-inflamatórios em 2017 demonstrou que opióides representavam apenas cerca de 0,20% do total de unidades dessas classes (CRUZ et al., 2020). Por outro lado, o uso de opioides entre pessoas com dor crônica advindas de populações urbanas (2,6% de prevalência em Botucatu/SP e 2,2% em São Luiz/MA) (BARROS et al., 2019; DE MORAES et al.,

2012) e uso não médico de opioides no Brasil (2,9%) (KRAWCZYK *et al.*, 2020) alcançaram proporções relevantes que merecem atenção.

Entre 2009 e 2015, dados documentados pela Anvisa demonstraram um aumento de 465% no consumo de opióides, derivado sobretudo da inclinação advinda do consumo de codeína. Oxycodona, por outro lado, teve o maior aumento no consumo nacional entre os opioides, cujo uso era quase ausente antes de 2010 (BASTOS, KRAWCZYK, 2023; KRAWCZYK *et al.*, 2018). Já no período de 2015 a 2019, observou-se uma redução no consumo global de opioides no Brasil: de 8,23 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2015, para 6,94 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2019 (JU *et al.*, 2022).

Entretanto, estudos que elucidem a ocorrência de EAM envolvendo opióides ou caracterizem a qualidade de sua utilização ainda são escassos no Brasil. Portanto, conhecer o perfil de EAM no país pode amparar políticas para a promoção de uso seguro de medicamentos, bem como iniciativas para mitigação de danos, sobretudo de medicamentos tão relevantes sob o ponto de vista da segurança, como é o caso dos opióides. Porém, no Brasil, inexistem estudos que avaliem as notificações de suspeitas de EAM envolvendo opióides no nível nacional. É para preencher tal lacuna que o presente estudo foi desenvolvido.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever os eventos adversos notificados no sistema VigiMed envolvendo medicamentos opióides entre 2018 e 2023.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil de notificadores dos eventos adversos;
- Descrever o perfil dos eventos adversos notificados.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo referente às suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed da Anvisa envolvendo medicamentos opióides entre 10/12/2018 e 31/03/2023.

4.1 Fonte, Coleta e Processamento de Dados

Todos os dados foram coletados no portal de dados, abertos do Governo Federal referentes à Anvisa em atendimento às determinações do Decreto nº 8.777, de 11 de maio de 2016, que institui a Política de Dados Abertos do Poder Executivo Federal. Mais especificamente, foram coletados dados na área de “dados abertos em farmacovigilância”. Nessa parte do portal, podem ser acessados bancos de dados compatíveis com o *software* Microsoft Excel® referentes às notificações de suspeitas de EAM.

No período de coleta do presente estudo (setembro de 2023), encontravam-se disponíveis os dados referentes às notificações desde o início de uso nacional do VigiMed (10 de dezembro de 2018) até o dia 31 de março de 2023. Os dados de notificações são disponibilizados em três arquivos individuais: um arquivo com dados de notificações; um arquivo com dados de reações; e um arquivo com dados de medicamentos e vacinas. Os arquivos foram unificados em uma planilha única por meio do código identificador de notificação.

Após unificação dos arquivos, primeiramente, foi identificado o total de notificações no período avaliado (n=161.680). A partir desse dado total, foram selecionadas apenas as notificações que envolviam pelo menos um medicamento opióide.

Para identificação dos medicamentos opióides, foi utilizado o primeiro (grupo anatômico), segundo (grupo terapêutico) e terceiro nível (grupo farmacológico) de códigos do sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) referentes a esse grupo de medicamentos, disponível no próprio banco de dados da Anvisa (WHO, 2018). Dessa forma, foram incluídas notificações envolvendo pelo menos um medicamento correspondente ao primeiro nível “N”, que caracteriza o

sistema nervoso; ao segundo nível “N02”, que especifica os analgésicos; e o terceiro nível “N02A”, que especifica a classe de medicamentos opióides.

Importante destacar que cada reação/sintoma pode ser categorizado em mais de uma categoria de gravidade e que um medicamento pode estar associado a uma ou mais notificações.

4.2 Variáveis e Análise de Dados

Para cada notificação realizada no VigiMed, pode haver associação de mais de uma reação/sintoma, sendo necessário adotar duas unidades de análise: 1) notificações de suspeita de EAM; e 2) reações/sintomas.

4.2.1 Notificações de Suspeita de EAM

As notificações de suspeitas de EAM (N = 9.532) identificadas no período analisado para medicamentos opióides, foram descritas de acordo com as seguintes características:

- quantitativo de notificações total;
- quantitativo de notificações envolvendo pelo menos uma reação grave;
- tipo de notificação: notificação espontânea, notificação de estudo ou outros;
- tipo de entrada da notificação: empresas farmacêuticas, pacientes e profissionais de saúde, serviços de saúde, serviços de vacinação;
- tipo de notificador: farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, advogado, consumidor ou outro não profissional de saúde;
- origem da notificação por regiões do Brasil e por estados ou Distrito Federal.

As notificações também foram descritas de acordo com as seguintes características dos pacientes envolvidos:

- sexo: feminino, masculino ou não informado;
- faixa etária: calculada a partir da data de nascimento informada na notificação - infantil (31 dias a 05 anos); criança (6 a 12 anos); adolescente (13 a 18 anos);

adulto (19 a 64 anos); idoso (acima de 65 anos); dados duvidosos ou não informados;

- gestante: sim ou não;
- lactante: sim ou não.

Para todas as análises referentes às notificações, adotou-se estatística descritiva. Portanto, utilizou-se de medidas de frequência de acordo com o perfil da variável gerada. Além disso, foi realizada descrição gráfica do quantitativo de notificações por mês do período avaliado de acordo com o total e de acordo com a frequência de reações graves.

Vale ressaltar que alguns documentos foram considerados duvidosos ou não informados, o que significa que durante o preenchimento, o notificador não preencheu o dado ou ainda inseriu informações que não são inteligíveis.

4.2.2 Reações/sintomas

Os dados referentes às reações/sintomas (N = 17.743) foram descritos de acordo com as características da reação em si, bem como do medicamento envolvido. Também foi utilizada estatística descritiva para tal.

Para caracterizar a reação em si, foram adotadas as classificações a seguir:

- Desfecho: Recuperado/resolvido, Desconhecido; Em recuperação/resolvendo; Fatal/óbito; Não recuperado/não resolvido/em andamento; Vazias; Recuperado/resolvido com sequelas.
- Tipo de reações conforme nível SOC (*System Organ Class*) da classificação *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, 2023).

Além disso, para reações classificadas com o SOC “Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos” e subclassificação HLG (high level group terms) “Erros de medicação e outros erros e problemas de utilização do produto”, foram detalhados os erros notificados de acordo com sua classificação HLT (high level terms).

Para cada uma das reações, também se identificou a classificação como “grave”, “não grave” ou “não informado”. Quando classificadas como “grave”, também foi descrita a gravidade das reações nas categorias padrões adotados no VigiMed conforme listado a seguir:

- resultou em óbito;
- incapacidade persistente ou significativa;
- ameaça à vida;
- anomalia congênita ou malformação ao nascer;
- hospitalização/prolongamento de hospitalização;
- outro efeito clinicamente significativo.

Os medicamentos envolvidos nas reações também foram descritos de acordo com:

- o código ATC até o 5º nível, ou seja, conforme o princípio ativo;
- via de administração do medicamento (parenteral *versus* não parenteral);
- concentração (presente *versus* ausente);
- detentor de registro (presente *versus* ausente).

4.3 Aspectos éticos

Por utilizar dados cegados obtidos em uma base de dados coletiva, o presente estudo não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

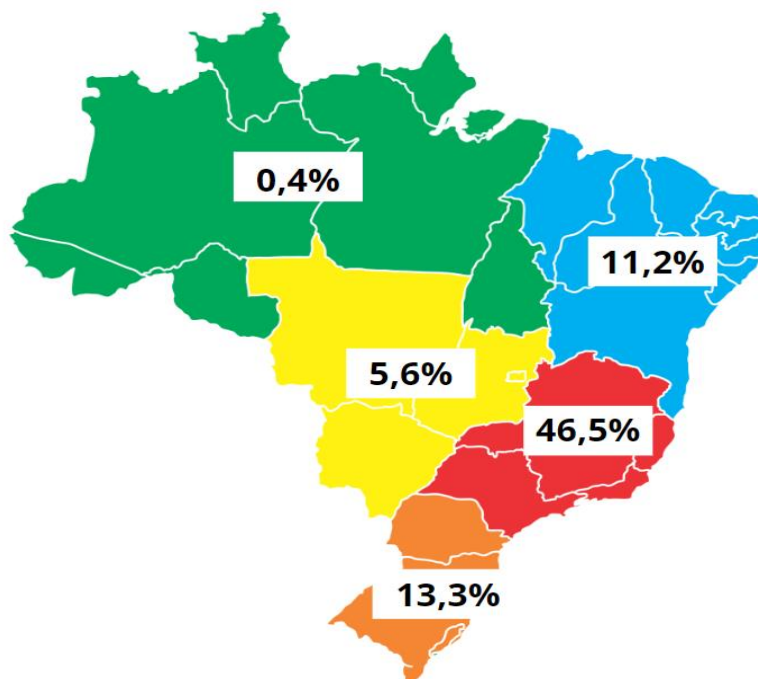
5 RESULTADOS

5.1 Notificações de Suspeitas de EAM

Durante o período analisado, identificou-se um total de 161.680 notificações de suspeitas de EAM ou vacinas. Dentre essas, 9.532 estavam relacionadas a algum medicamento opióide (5,9%).

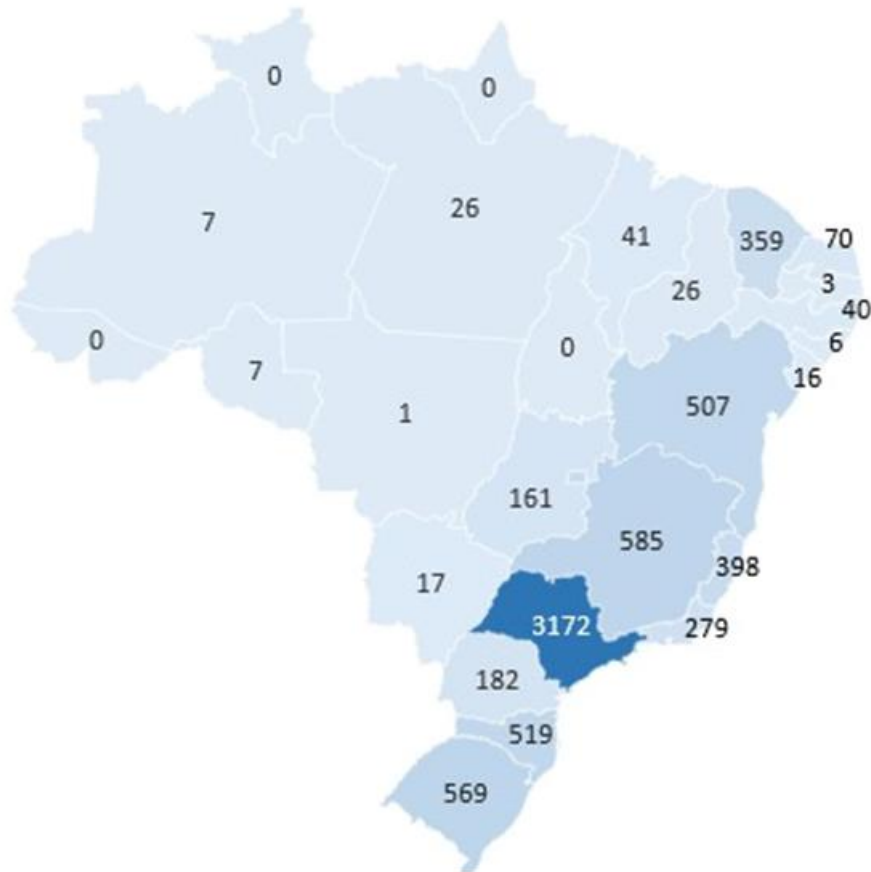
A maioria das notificações era oriunda da região sudeste (46,5%) (Figura 5) e 22,9% (n=2.187) das notificações não possuíam dado de estado de origem informado. Os estados do Acre, Amapá, Roraima e Tocantins não apareceram como origem de nenhuma das notificações de medicamentos opióides (Figura 6).

Figura 5 – Percentual de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opióides no VigiMed por regiões do Brasil, no período de 2018 a 2023.



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 6 – Número de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opióides no Vigimed por estado do Brasil, no período de 2018 a 2023.



Fonte: Elaborada pela autora.

O tipo de notificação mais frequente foi a “notificação espontânea” (92,4%; n=8.812). “Notificações de estudo” (2,8%; n=265) e “outros” (4,8%; n=455) foram menos frequentes.

Quanto ao tipo de entrada da notificação, o mais frequente foi relativo a “serviços de saúde” (n=7.103; 74,5%) (Tabela 1). A maioria das notificações foi recebida de profissionais de saúde (n= 4.431; 46,5%) (Tabela 2). Pelo menos um farmacêutico atuou como notificador para a maioria das notificações (67,5%; n=6.436).

Tabela 1 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme tipo de entrada no VigiMed no período de 2018 a 2023.

Tipo de entrada	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Serviços de saúde	7.103	74,52
Paciente/profissional de Saúde	1.607	16,86
Empresa Farmacêutica	820	8,60
Serviço de vacinação	2	0,02
Total	9.532	100

Fonte: Elaborada pela autora.

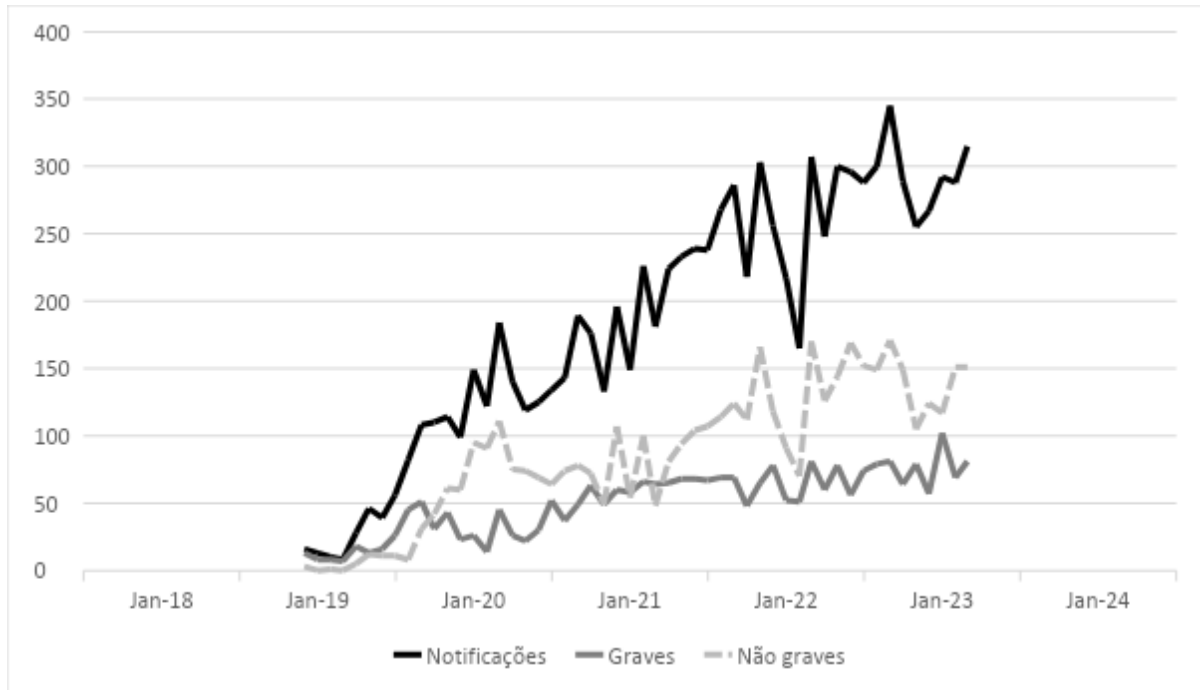
Tabela 2 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme fonte de recebimento no VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Notificação recebida de	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Profissional de Saúde	4.431	46,49
Centro Regional de Farmacovigilância	2.473	25,94
Empresa Farmacêutica	855	8,97
Paciente/Consumidor	122	1,28
Outro	2	0,02
Não informado	1.649	17,30
Total	9.532	100

Fonte: Elaborada pela autora.

Foi observada uma média de 183,3 notificações por mês, variando entre 8 notificações mensais, em março de 2019, a 345 notificações mensais em setembro de 2022 (Gráfico 1). O Gráfico 1 apresenta o total de notificações, bem como a proporção de notificações envolvendo pelo menos uma reação “grave” ao longo dos meses do período analisado.

Gráfico 1 – Frequência de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opióides globais, graves e não graves no VigiMed por mês, no período de 2018 a 2023.



Fonte: Elaborada pela autora.

5.2 Caracterização dos indivíduos envolvidos nas notificações de EAM com opióides

A maioria das suspeitas de EAM envolvendo opióides esteve relacionada a indivíduos do sexo feminino (61,6%; n=5.866). Um total de 3.388 (35,5%) notificações estavam relacionadas a indivíduos do sexo masculino e em 278 (2,9%) notificações a informação era desconhecida.

Foi observado que 48 notificações envolviam gestantes e 169 envolviam lactantes. Em relação à faixa-etária, a maior parte das notificações envolvia indivíduos adultos (52,5%; n=5.004) e idosos (19,1%, n=1.824) (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme fonte de recebimento no VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Faixa etária	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Neonato a Infantil (0 dias a 05 anos)	546	5,73
Criança (6 a 12 anos)	127	1,33
Adolescente (13 a 18 anos)	197	2,07
Adulto (19 a 64 anos)	5.004	52,50
Idoso (acima de 65 anos)	1.824	19,14
Dados duvidosos ou não informados	1.834	19,24
Total	9.532	100

Fonte: Elaborada pela autora.

5.3 Caracterização das reações relacionadas a opioides

Foram notificadas um total de 17.738 reações envolvendo opióides. Em relação à classificação das reações conforme aos sistemas órgão classe, observou-se predomínio de reações relacionadas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (24,1%) e distúrbios gastrointestinais (14,0%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Frequência das reações conforme classificação sistema órgão classe (SOC) entre o total de reações e reações graves do VigiMed no período de 2018 a 2023.

Sistema Órgão Classe	N (% do total de reações)	N (% das reações graves)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	4.279 (24,12)	575 (12,20)
Distúrbios gastrointestinais	2.491 (14,04)	555 (11,77)
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	1.743 (9,83)	472 (10,01)
Distúrbios do sistema nervoso	1.683 (9,49)	576 (12,22)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	1.564 (8,82)	196 (4,16)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	893 (5,03)	337 (7,15)
Distúrbio vasculares	794 (4,48)	228 (4,84)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	643 (3,62)	210 (4,45)
Distúrbios psiquiátricos	516 (2,91)	174 (3,69)
Investigações	515 (2,90)	183 (3,88)
Distúrbios cardíacos	511 (2,88)	235 (4,99)
Distúrbios oculares	389 (2,19)	91 (1,93)
Infecções e infestações	359 (2,02)	162 (3,44)
Distúrbios renais e urinários	248 (1,40)	147 (3,12)
Distúrbios do sistema imunitário	223 (1,26)	92 (1,95)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	176 (0,99)	70 (1,48)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	165 (0,93)	158 (3,35)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	148 (0,83)	91 (1,93)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	76 (0,43)	41 (0,87)
Sem informação	67 (0,38)	24 (0,51)
Distúrbios hepatobiliares	63 (0,36)	35 (0,74)
Problemas relacionados ao produto	56 (0,32)	6 (0,13)

Distúrbios do ouvido e do labirinto	49 (0,28)	15 (0,32)
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	39 (0,22)	9 (0,19)
Circunstâncias sociais	28 (0,16)	16 (0,34)
Distúrbios congênitos, de família e genéticos	9 (0,05)	7 (0,15)
Quadros clínicos na gravidez, no puerpério e perinatais	7 (0,04)	6 (0,13)
Distúrbios endócrinos	4 (0,02)	3 (0,06)
Total	17.738 (100)	4.714 (100)

Fonte: Elaborada pela autora.

Dentre as categorias de classificação conforme o SOC mais frequentes (“Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos” e “Distúrbios gastrointestinais”), encontram-se especificados as subclassificações das reações conforme o *high level group terms* (HLTG) nas Tabelas 5 e 6 a seguir.

Tabela 5 - Frequência das reações relativas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos de acordo com o *high level group terms* (HLTG), no período de 2018 a 2023.

Distúrbio	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Quadros clínicos epidérmicos e dérmicos	3.778	88,34
Angioedema e urticaria	277	6,47
Quadros clínicos dos anexos da pele	157	3,67
Anormalidades vasculares da pele	32	0,75
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos NCO	15	0,35
Cornificação e distúrbios distróficos da pele	10	0,23
Distúrbios de pigmentação	9	0,21
Neoplasias cutâneas benignas	1	0,02
Total	4.279	100

Fonte: Elaborada pela autora.

Tabela 6 - Frequência das reações relativas a distúrbios gastrointestinais de acordo com o *high level group terms* (HLTG). VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Distúrbios	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Sinais e sintomas gastrointestinais	1.532	61,50
Quadros clínicos gastrointestinais de motilidade e defecação	711	28,54
Quadros clínicos de tecido mole oral	77	3,09
Quadros clínicos gastrointestinais inflamatórios	31	1,24
Quadros clínicos das glândulas salivares	26	1,04
Hemorragias gastrointestinais	24	0,96
Quadros clínicos gastrointestinais	23	0,92
Quadros clínicos da língua	16	0,64
Quadros clínicos dentários e gengivais	10	0,40
Estenose e obstrução gastrointestinais	10	0,40
Quadros clínicos peritoneais e retroperitoneais	7	0,28
Quadros clínicos vasculares gastrointestinais	6	0,24
Ulceração e perfuração gastrointestinais	5	0,20
Quadros clínicos do pâncreas exócrino	4	0,16
Quadros clínicos anais e retais	4	0,16
Hérnias abdominais e outros quadros clínicos da parede abdominal	3	0,12
Neoplasias gastrointestinais benignas	1	0,04
Quadros clínicos de má absorção	1	0,04
Total	2.491	100

Fonte: Elaborada pela autora.

As reações descritas como erros de medicação foram pouco frequentes, representando 5,8% do seu total (n=1.028). Destas, apenas 4,3% (n=44) foram classificadas como graves.

As reações “não graves” (50,2%; n=8.912) foram mais frequentes que reações graves (26,6%; n=4.714), e um total de 4.112 (23,2%) reações não tiveram tal informação registrada. Na Tabela 7, observa-se que o desfecho mais frequente, tanto para as reações “graves” quanto “não graves”, foram “recuperado/resolvido” e “desconhecido”.

Tabela 7 - Frequência relativa e absoluta dos desfechos para as reações “graves” e “não graves” conforme VigiMed no período de 2018 a 2023.

Desfecho	Frequência entre reações graves N (%)	Frequência entre reações não graves N (%)
Recuperado/resolvido	2.365 (50,2)	5.610 (62,9)
Desconhecido	864 (18,3)	1.677 (18,8)
Em recuperação/resolvendo	464 (9,8)	548 (6,1)
Não recuperado/não resolvido/em andamento	572 (12,1)	789 (8,9)
Fatal/óbito	244 (5,2)	9 (0,1)
Sem informação	171 (3,6)	255 (2,9)
Recuperado/resolvido com sequelas	34 (0,7)	24 (0,3)
Total	4.714 (100)	8.912 (100)

Fonte: Elaborada pela autora.

A frequência da gravidade das reações classificadas como graves está representada na Tabela 8. Percebe-se que cada reação pode ter mais de uma categoria de gravidade, sendo “outro efeito clinicamente significativo” a mais frequente (n=2.945; 54,1%) entre as 5.445 classificações.

Tabela 8 - Frequência da gravidade das reações classificadas como “graves” conforme VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Gravidade	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Outro efeito clinicamente significativo	2.945	54,1
Hospitalização/prolongamento de hospitalização	1.422	26,1
Ameaça a vida	645	11,8
Resultou em óbito	242	4,4
Incapacidade persistente ou significativa	165	3,0
Anomalia congênita ou má formação ao nascer	11	0,2
Sem informação	15	0,3
Total	5.445	100

Fonte: Elaborada pela autora.

5.4 Caracterização dos opioides envolvidos em suspeitas de EAM

Um total de 10.670 opióides estavam supostamente envolvidos em EAM, ressaltando que uma notificação pode estar associada a um ou mais medicamentos. A proporção entre os fármacos envolvidos está representada na Tabela 9.

Tabela 9 - Frequência dos opióides supostamente envolvidos em eventos adversos relacionados a medicamentos conforme VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Opioide	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Morfina	4.482	42,01
Tramadol com e sem associações	3.053	28,61
Fentanil com e sem associações	1.836	17,21
Codeína com ou sem associações	341	3,20
Metadona	200	1,87
Nalbufina	149	1,40
Remifentanil	140	1,31
Buprenorfina	122	1,14
Sufentanil	108	1,01
Oxicodona com e sem associações	76	0,71
Petidina	68	0,64
Alfentanil	65	0,61
Tapentadol	28	0,26
Dextropropoxifeno e associações	2	0,02
Total	10.670	100

Fonte: Elaborada pela autora.

A proporção das vias de administração pelas quais os opióides envolvidos nos EAM foram administrados está apresentada na Tabela 10.

Tabela 10 – Frequência das vias de administração dos opioides de acordo com notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos realizadas no VigiMed no período 2018 a 2023.

Via de administração	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Parenteral	4.685	44,08
Via oral, sondas ou intratraqueal	592	5,57
Transdérmico	68	0,64
Outros	116	1,09
Sem informação	5167	48,62
Total	10.628	100

Fonte: Elaborada pela autora.

Ainda em relação aos opioides envolvidos, 2.536 (27,77%) destes tinham detentor de registro relatado, 3.815 (35,75%) continham a concentração do medicamento notificada e 2.730 (25,59%) contavam com a indicação de uso daquele opióide.

6 DISCUSSÃO

Este estudo traz à luz as notificações de eventos adversos envolvendo medicamentos opióides realizados no sistema VigiMed. Trata-se de resultados que preenchem uma importante lacuna na literatura, já que, ao conhecimento dos autores, inexistia estudo que descreve tal universo dentro do contexto brasileiro. A relevância e urgência do presente estudo emerge sobretudo dentro da realidade internacional preocupante relacionada ao uso indiscriminado e abusivo dessa classe de medicamentos, denominada de “epidemia dos opioides” ou “crise de opióides”, do inglês “*opioid epidemic*” e “*opioid crisis*”. (THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2022).

Estudos apontam que a prescrição e uso crescente de opioides no mundo, sobretudo em países desenvolvidos, se relaciona ao aumento de casos de abuso e vício relacionados a essas classes, bem como desfechos negativos decorrentes deste, incluindo a morte (JU et al., 2022). Tal estatística é ilustrada pelo estudo realizado com base na análise de notificações realizadas no *Adverse Event Reporting System* (FAERS), da *Food And Drug Administration*, no período de 2017 a 2021, que identificou opióides em primeiro lugar na lista das 10 principais classes de medicamentos associadas a uma *overdose* (30,3% do total de notificações de *overdose*; n=170.424) (NI et al., 2023).

Por outro lado, segundo dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), realizada em entre 2013 e 2014 com pessoas residentes na comunidade, apenas cerca de 0,5% (IC95% 0,4-0,6) dos brasileiros relataram o uso de opioides, sendo a codeína, papaverina e tramadol os opióides mais utilizados (DAL PIZZOL et al., 2019). O consumo global de opioides no Brasil também se mostrou em processo de redução, sendo identificado um consumo de 8,23 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2015, contra 6,94 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2019 (JU et al., 2022).

Mesmo diante dessa perspectiva epidemiológica otimista nacional, é necessário acompanhar o perfil de utilização desses medicamentos na população em estudos futuros, sobretudo porque essa classe é a segunda mais utilizada de forma não prescrita ou diferente da prescrita conforme o III Levantamento Nacional de Uso de

Drogas realizado pela FIOCRUZ em 2015 (BASTOS, 2017). Além disso, a frequência de uso “não médico” de opioides no Brasil identificado em 2015 foi de 2,9% (KRAWCZYK et al., 2020). Também é essencial seguir acompanhando seu perfil de segurança, como proposto no presente estudo, principalmente se levarmos em consideração que cerca de 5,9% das notificações realizadas no VigiMed no período em análise foram referentes a medicamentos opióides; uma proporção considerável já que essa classe de medicamentos não configura entre as mais utilizadas no país (BERTOLDI et al., 2016), ou sequer entre as classes de analgésicos mais utilizadas (DAL PIZZOL et al., 2019).

Além disso, observou-se também um aumento progressivo das notificações envolvendo opioides, como mostraram também alguns estudos realizados com análise no banco de dados da vigilância local. Em 2022 a Anvisa registrou um aumento do número de notificações e acredita-se que o crescimento das notificações feitas por cidadãos está associado à ampla divulgação sobre o VigiMed e à facilidade de uso do novo sistema, que tem menos campos obrigatórios para preencher (BRASIL, 2022).

Na Croácia, no período de 2007 a 2014, a Agência Croata de Medicamentos e Dispositivos Médicos (HALMED) recebeu 796 notificações de RAM envolvendo analgésicos (opióides e não opioides), sendo observado aumento em 3 vezes se comparado o final ao início do período de estudo (SUNARA et al, 2017). Já no Japão, no período de 2004 a 2017, foram recebidas 3.042 notificações de EA relacionados a opioides pela base de dados JADER (*Japanese Adverse Drug Event Report*), com frequências progressivas de notificações ao longo dos anos (SUGA et al, 2019). Se por um lado o aumento no número de notificações demonstra positivamente o processo de aprendizagem de uso do sistema de notificação e a intensificação do processo de notificação em si, há de se atentar para a possibilidade no aumento de circunstâncias de uso inadequado de opioides. Tal tipo de uso envolve investigação adequada e uma notificação cuidadosa de acordo com o sistema de classificação MedDRA para traçar seu perfil nacional, e deve ser alvo de treinamentos de profissionais notificadores.

No presente estudo, as notificações de EAM envolvendo opioides com maioria feminina, adulta ou idosa, também reflete os dados de estudos epidemiológicos de

utilização, que apontam consumo de opioides médico e não médico mais frequente entre pessoas com tais características, apesar do sexo masculino e idades entre 12 e 24 anos serem características associadas positivamente ao uso não médico (DAL PIZZOL et al., 2019; KRAWCZYK et al., 2018).

Por outro lado, foi observado uma baixa incidência de notificações envolvendo gestantes e lactantes, somente 48 notificações envolviam gestantes e 169 envolviam lactantes no período analisado, de cerca de 4,3 anos (dez/2018 a mar/2023). A segurança de uso de opióides durante a gestação e aleitamento é uma preocupação, pois essas substâncias podem afetar tanto a gestante quanto o feto ou o lactente, e suas consequências e controvérsias, apesar de pouco estudadas, demonstram consequências globais preocupantes, como o aumento na mortalidade materna e a síndrome de abstinência neonatal (EIDELMAN, 2018; CHOI et al., 2019; SHATIL; LADAU, 2020). Especificamente, a baixa frequência de notificações envolvendo gestantes difere do identificado no sistema de notificação de RAM da Coréia do Sul (KIDS-KD), no período de quatro anos (2012 a 2015), onde a classe de opioides foi a mais envolvida em notificações de RAM entre gestantes, com frequência absoluta de 1.118 eventos adversos notificados (CHOI et al, 2019). Tendo em vista que a Coreia do Sul é um país com população quatro vezes menor que a do Brasil, o número de notificações consideravelmente superior ao brasileiro suscita a possibilidade de monitoramento inadequado e subnotificação de RAM envolvendo gestantes nacionalmente. A epidemia de opioides também resulta no aumento de gestantes e lactantes expostas, seja por tratamento ou abuso, o que deve ser acompanhado também na realidade brasileira (EIDELMAN, 2018; SHATIL; LADAU, 2020; WALSON, 2020).

Observou-se, ainda, uma concentração considerável das notificações nas regiões sul e sudeste. Esse resultado também foi identificado em um estudo nacional de 2019, onde Mota e colaboradores analisaram notificações realizadas no Notivisa, sistema de notificação anterior ao VigiMed, de 2008 a 2013 (MOTA et al, 2019). Tais proporções refletem, provavelmente, a concentração do complexo de hospitais nessas regiões (ROSA, 2014). Apesar disso, é importante ressaltar que o uso de opioides não se restringe ao ambiente hospitalar, sendo necessário estimular e ampliar a vigilância e notificação dos eventos adversos fora desse contexto (WHO, 2019). Situações

consideradas de alto risco, que compreendem o uso de medicamentos como opióides, condições do paciente e ainda os fatores sistêmicos aumentam o desafio nacional e internacional (WHO, 2019). Ademais, preocupa a ausência de notificações em quatro estados da nação (Acre, Amapá, Roraima e Tocantins), demonstrando a necessidade de intensificar e fortalecer ações de notificação no país como um todo.

Notificações espontâneas advindas de serviços de saúde e realizadas por profissionais de saúde delimitam a características da maioria das notificações. Essa perspectiva também sinaliza outros campos que ainda devem ser incentivados para realização de notificação, possibilitando traçar um melhor cenário dos eventos adversos causados por opioides, como: as empresas farmacêuticas e os usuários de medicamentos. Para atingir empresas, iniciativas de legislação, como a RDC nº 406/2020 (ANVISA, 2020), que obriga detentores de registro a disponibilizar recursos para farmacovigilância, e seminários organizados pela Anvisa têm sido iniciativas importantes, que devem ser reforçadas (BRASIL, 2020, OPAS, 2011). Com o olhar voltado aos usuários, observa-se um aumento das notificações ao longo dos anos de disponibilidade de VigiMed, mas principalmente voltado a EA vacinais no período pandêmico e pós-pandêmico (SOUZA et al., 2022), o que torna importante aprimorar o empoderamento da sociedade para a identificação, comunicação à equipe de saúde e notificação de danos relacionados ao uso de medicamentos.

No presente estudo, farmacêuticos foram os profissionais mais envolvidos no processo de notificação. Em um estudo realizado na Alemanha com o objetivo de analisar a integralidade e as características das notificações de suspeitas de EA envolvendo o uso, abuso, dependência ou abstinência de opióides no sistema “*EudraVigilance*” para o período de 1980 a 2018 (n=1.721), observou-se que os médicos foram os profissionais que mais notificaram (38,5%), seguidos por farmacêuticos (30,7%), outros profissionais de saúde (14,1%) e consumidores/não profissionais de saúde (12,0%) (JOBSKI et al, 2023). Tais dados demonstram a necessidade de incentivar a notificação por outros profissionais de saúde no contexto nacional, além de reforçar a importância de farmacêuticos para farmacovigilância. Ademais, o papel do farmacêutico no cenário de uso de opioides também visa a prevenção de polifarmácia e análise cuidadosa da farmacoterapia, além do

fornecimento de informações para as equipes assistenciais e pacientes, visando reduzir EA e *overdoses* (NI et al, 2023).

A completude das informações obtidas por notificação é um problema a ser considerado, já que foi frequente a ausência de dados faltantes para o sexo do paciente, classificação da reação/sintoma enquanto grave ou não grave, via de administração, indicação, classificação SOC e desfecho. Este dado é análogo ao demonstrado internacionalmente, destacando o fato de apenas um em cada oito relatórios analisados do VigiBase/VigiGrade fornecer o nível de informação desejado, visto que a ausência desses dados impactam na avaliação e determinação da causalidade de RAM envolvendo o medicamento em questão (BERGVALL; NORÉN; LINDQUIST, 2013). A prevalência e epidemiologia do uso de opióides no mundo tem se baseado em relatos dos profissionais farmacêuticos nos sistemas de base de dados dos países (GISEV et al., 2017). Portanto, é fundamental que os notificadores, sejam profissionais da saúde ou não, estejam cientes e orientados quanto à importância de informações o mais completas possível para a avaliação da causalidade de EAM (BERGVALL; NORÉN; LINDQUIST, 2013, MOTA et al., 2021; STEYN et. al, 2023). Adicionalmente, melhorias no sistema de notificação também podem aumentar a completude dessas, por meio da facilitação do acesso aos formulários de notificação, com informações mais claras e de cunho obrigatórias (MOTA et al., 2021).

Os opióides mais frequentes envolvidos em EA no presente estudo, morfina e tramadol corroboram com o fato deles figurarem entre os representantes da classe mais utilizados pela população brasileira, além da morfina estar presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (DAL PIZZOL et al., 2019; MAIA et al., 2021). Porém, em terceiro lugar, encontra-se o fentanil (17,2%), cuja prescrição aumentou consideravelmente no Brasil no Brasil durante a pandemia (CARVALHO et al., 2023). Além disso, a venda deste medicamento vem aumentando no Brasil desde 2009, destacando a necessidade de vigilância sobre sua utilização no país, já que, apesar da dependência, abuso e uso contínuo de fentanil ser um problema internacionalmente, pouco ainda é sabido sobre tal cenário em território nacional (KRAWCZYK et al., 2018; BASTOS, KRAWCZYK, 2023). Na Alemanha, tramadol (26,1%), morfina (12,3%) e fentanil (11,9%) também figuraram entre os opióides mais

envolvidos em EAM, com frequência inferior apenas à da tilidina (27,8%), opioide indisponível no Brasil (JOBSKI et al, 2023).

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (24,1%) e gastrointestinais (14,0%) foram os tipos de reações/sintomas mais frequentemente notificadas, similar ao identificado em estudos prévios (SILVA et al. 2023; FONTELES et. al, 2009). Tais EA, além de serem frequentes com o uso de opioides, também são geralmente mais notificados por serem mais facilmente identificados pela equipe e diretamente relacionados com a classe (SILVA et al. 2023). Profissionais de saúde e usuários devem também ser orientados sobre EA mais incomuns para que a frequência desses também seja devidamente detectada.

O desfecho do tipo “recuperado” foi o mais frequentemente notificado no presente estudo. Porém, é essencial uma análise crítica aprofundada do segundo tipo de desfecho mais frequente, que foi o tipo “desconhecido” (37,1%), para investigar melhor no Brasil as RAM e diferenciá-las de situações de abuso ou uso inadequado, visto que o uso de opioides envolve questões multifatoriais, como a prescrição indiscriminada e a dependência (YVON et al, 2022). Tal percepção é reforçada pela elevada proporção de reações graves que demandam hospitalização ou prolongamento de hospitalização (26,1% das reações graves), que ameaçam a vida (11,8%) ou levam ao óbito (4,4%). Avaliação aprofundada deve vir também acompanhada de medidas que qualifiquem a prescrição e uso de opioides em território nacional com o objetivo de prevenir a evolução para situações de crise (BASTOS, KRAWCZYK, 2023). Como exemplo de medidas desse porte, tem-se a iniciativa do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*), que, em 2016, após o início da crise de opioides nos EUA, publicou uma série de diretrizes para a prescrição adequada da classe, que gerou redução na quantidade de opiáceos prescritos (YVON et. al, 2022; LYDEN et al, 2019).

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Os dados no VigiMed estão sujeitos a falta de completude de dados sensíveis e julgamos importante como indicação de uso, informações completas sobre os medicamentos e os indivíduos envolvidos. A informação contida no VigiMed pode vir de diversas fontes o que torna ainda mais

heterogêneo e tem a probabilidade de o efeito adverso suspeito estar relacionado ao medicamento não ser o mesmo em todos os casos. Por outro lado, a análise das notificações levando em consideração tais fatores, como realizado no presente estudo, tem o importante papel de traçar o perfil de notificações no contexto nacional com objetivo não só de avaliar as notificações em si, mas também de refletir sobre demandas de ajustes no sistema de notificação e qualificação de notificados.

Tendo isso em vista, acredita-se que este estudo traz a importante descrição de um cenário ainda estável, mas que demanda vigilância contínua e intensificada, tendo em vista os riscos envolvidos no uso de opióides no contexto médico e não médico.

7 CONCLUSÕES

A partir deste estudo, foi possível analisar os EAM envolvendo opioides, que demonstrou frequência considerável e crescente, em contramão do decréscimo de utilização da classe no Brasil. Isso demonstra que o uso de opioides deve ser devidamente monitorado no contexto nacional, prevenindo consequências sociais e sanitárias derivadas do uso inadequado dessa classe.

Portanto, deve-se reforçar a importância das notificações de EAM junto aos profissionais e serviços de saúde, mas, sobretudo, entre pacientes e empresas, dentre os quais as notificações de opioides foram menos frequentes. A completude de notificações, que se mostrou incipiente no presente estudo, também deve ser alvo de orientação aos notificadores.

REFERÊNCIAS

AMIB. VIVIANE CORDEIRO VEIGA (São Paulo). Associação de Medicina Intensiva Brasileira (org.). ANALGESIA E SEDAÇÃO EM COVID. 2021. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-1.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

ANVISA. Informe nº 01/2019 - Orientações para notificação no sistema VigiMed. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/informes/informe-ndeg-01-2019-orientacoes-para-notificacao-no-sistema-vigimed> . Acesso em: 18 abr. 2023.

ANVISA. VigiMed - Saiba mais. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-saiba-mais>. Acesso em: 27 mar. 2023.

ASTIER-PENA M.P., Martínez-Bianchi V., Torijano-Casalengua M.L. et al. El Plan de acción mundial para la seguridad del paciente 2021-2030: identificando acciones para una atención primaria más segura. *Atencion Primaria* 53 (2021) 102224. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102224>

BARROS, Guilherme Antonio Moreira de; CALONEGO, Marco A. Marchetti; MENDES, Rannier F.; CASTRO, Raphael A.M.; FARIA, João F.G.; TRIVELLATO, Stella A.; CAVALCANTE, Rodney S.; FUKUSHIMA, Fernanda B.; DIAS, Adriano. Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal. *Brazilian Journal Of Anesthesiology*, [S.L.], v. 69, n. 6, p. 529-536, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2019.09.005>.

BASTOS, Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro et al. (Org.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.(fiocruz 2017)

BERTOLDI, Andréa Dâmaso; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado; TAVARES, Noemia Urruth Leão; RAMOS, Luiz Roberto; LUIZA, Vera Lucia; MENGUE, Sotero Serrate; et al. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da

PNAUM 2014. Rev Saude Publica. 2016;50(supl 2):11s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006120 1

BERGVALL, Tomas; NORÉN, G. Niklas; LINDQUIST, Marie. VigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Safety, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 65-77, 17 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-013-0131-x>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 40 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 92 p.

BRASIL. Anvisa. Anvisa (org.). Vigimed: notificações de cidadãos aumentam 212%. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/vigimed-notificacoes-de-cidadaos-aumentam-212>. Acesso em: 12 jan. 2024.

BASTOS, Francisco I.KRAWCZYK, Noa. Reports of rising use of fentanyl in contemporary Brazil is of concern, but a US-like crisis may still be averted. The Lancet Regional Health - Americas, [S.L.], v. 23, p. 100507, jul. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100507>.

BRASIL, 2020 - BRASIL.RDC 406, DE 2020. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>

CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D., CASSIANI, S. H. B. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança dos pacientes. 1ª edição. São Caetano do Sul, SP: Yendis Editora, 2011. p. 1-203.

CARVALHO RM, de Magalhães-Barbosa MC, Bianchi LM, Rodrigues-Santos G, da Cunha AJLA, Bastos FI, Prata-Barbosa A. Shift in hospital opioid use during the COVID-19 pandemic in Brazil: a time-series analysis of one million prescriptions. Sci

Rep. 2023 Oct 11;13(1):17197. doi: 10.1038/s41598-023-44533-5. PMID: 37821638; PMCID: PMC10567754.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>. Acesso em: 30/08/2022.

CHOI SK, Kim YH, Kim SM, Wie JH, Lee DG, Kwon JY, Song JH, Lee SJ, Park IY. Opioid analgesics are the leading cause of adverse drug reactions in the obstetric population in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15756. doi: 10.1097/MD.00000000000015756. PMID: 31124960; PMCID: PMC6571384.

COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 16;3:17002,2017.

DAL-PIZZOL, Tatiane da Silva; FARIAS, Marení Rocha; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora. Use of generic medicines by the Brazilian population: an evaluation of PNAUM 2014. *Revista de Saúde Pública*, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 1-11, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006120>.

DAL PIZZOL, Tatiane da Silva dal; FONTANELLA, Andréia Turmina; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso; BERTOLDI, Andréa Dâmaso; BORGES, Rogerio Boff; MENGUE, Sotero Serrate. Analgesic use among the Brazilian population: results from the national survey on access, use and promotion of rational use of medicines (PNAUM). *Plos One*, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 1-12, 21 mar. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>.

DEVLIN, John W.; SKROBIK, Yoanna; GÉLINAS, Céline; NEEDHAM, Dale M.; SLOOTER, Arjen J. C.; PANDHARIPANDE, Pratik P.; WATSON, Paula L.; WEINHOUSE, Gerald L.; NUNNALLY, Mark E.; ROCHWERG, Bram. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 9, p. 825-873, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.00000000000003299>.

EIDELMAN AI. Breastfeeding and the United States Opioid Epidemic. *Breastfeed Med*. 2018 May;13(4):229. doi: 10.1089/bfm.2018.29089.aie. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29638144

FAUST, Andrew C.; RAJAN, Pearl; SHEPERD, Lyndsay A.; ALVAREZ, Carlos A.; MCCORSTIN, Phyllis; DOEBELE, Rebecca L.. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 903-909, out. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000001393>.

FONTELES M M F et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Rev Psiq Clín*. 2009;36(4):137-44

IHI. Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement (IHI); 2012. Disponível em: www.ihl.org. Acesso em: 08/09/2022.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Desafio global de segurança do paciente, medicação sem danos. ISSN: 2317-2312 | VOLUME 7 | NÚMERO 1 | fevereiro de 2018. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf. Acesso em: 13/07/2022.

HOFFMANN, Priscila. Notification system of adverse events and / or incidents in health: prototype-software. 2016. 144p. Dissertation (Professional Master) Professional Master's Program Management Nursing Care, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2016.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Prevenção de erros de medicação durante a pandemia. ISSN: 2317-2312 | VOLUME 10 | NÚMERO 4 | JULHO 2021. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/07/boletim_julho_2021_prevencao_de_erros_na_pandemia_.pdf. Acesso em: 25/09/2022.

ISMP BRASIL. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar - lista atualizada 2019 [Internet]. *Boletim ISMP Brasil*. 2019;8(1):1-9. [acesso em ago 2023]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf>

ISMP CANADA. Sink or Swim? Helping Patients and Practitioners to Understand Opioid Potencies and Overdose Risk. Volume 17 • Issue 8 • September 28, 2017

[acesso em ago 2023]. Disponível em: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCSB2017-08-UnderstandOpioids.pdf>

JOBSKI K, Bantel C, Hoffmann F. Characteristics and completeness of spontaneous reports by reporter's role in Germany: An analysis of the EudraVigilance database using the example of opioid-associated abuse, dependence, or withdrawal. *Pharmacol Res Perspect*. 2023 Apr;11(2):e01077. doi: 10.1002/prp2.1077. PMID: 36959713; PMCID: PMC10036728.

JU, Chengsheng; WEI, Li; MAN, Kenneth K C; WANG, Zixuan; MA, Tian-Tian; CHAN, Adrienne y L; BRAUER, Ruth; CHUI, Celine s L; CHAN, Esther W; JANI, Yogini H. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study. *The Lancet Public Health*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 335-346, abr. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(22\)00013-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(22)00013-5).

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; MOLLA, D. S. To err is human: building a safer health system. 1 edição. Washington, DC: ISBN 0-309-06837-1, 2000. P 1-312.

KRAWCZYK, Noa; SILVA, Pedro Luis do Nascimento; BONI, Raquel B. de; MOTA, Jurema; VASCNCELLOS, Mauricio; BERTONI, Neilane; COUTINHO, Carolina; BASTOS, Francisco I. Non-medical use of opioid analgesics in contemporary Brazil: findings from the 2015 brazilian national household survey on substance use. *Global Public Health*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 299-306, 13 jun. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2019.1629610>.

KRAWCZYK, Noa; GREENE, M. Claire; ZORZANELLI, Rafaela; BASTOS, Francisco I. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015. *American Journal Of Public Health*, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 666-668, maio 2018. American Public Health Association. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2018.304341>.

MAIA LO, Daldegan-Bueno D, Fischer B. Opioid use, regulation, and harms in Brazil: a comprehensive narrative overview of available data and indicators. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021 Jan 26;16(1):12. doi: 10.1186/s13011-021-00348-z. PMID: 33499891; PMCID: PMC7836143.

MARRA, Annachiara; ELY, E. Wesley; PANDHARIPANDE, Pratik P.; PATEL, Mayur B.. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Critical Care Clinics*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 225-243, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.005>.

MEDRA. Guia Introdutório MedDRA Versão 26.0. 26.0 ed. 2023. 75 p. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_0_Portuguese.pdf. Acesso em: 22 maio 2023.

MOTA DM et al. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(8):e00148818

NEIVA, Carolina. Carta ao Editor: acesso a opioides, um desafio mundial - impressões do cenário brasileiro. *Acta Médica Portuguesa*, [S.L.], v. 31, n. 11, p. 698-698, 30 nov. 2018. *Ordem dos Medicos*. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11489>.

NI, Jiaqi; TANG, Xinru; CHEN, Li. Medication overdose data analysis: a review of medication error reports in the fda adverse event reporting system (faers). *Bmc Pharmacology And Toxicology*, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 24-41, 4 ago. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-023-00681-y>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Segundo desafio global para a segurança do paciente: Manual - cirurgias seguras salvam vidas (orientações para cirurgia segura da OMS) / Organização Mundial da Saúde; tradução de Marcela Sánchez Nilo e Irma Angélica Durán – Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde ; Ministério da Saúde ; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009. 29 p.: il. ISBN 978-85-87943-98-9

OPAS/OMS. Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde. Iniciativa para reduzir erros de medicação. Acessado em: julho 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/18-8-2021-opasoms-apresenta-iniciativa-para-reduzir-erros-medicacao>

OPAS- Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS, © 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 12jul. 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde. A importância da Farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Monitorização da segurança dos medicamentos. 2005. ISBN 85-87943-34-0.

Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2024

OTERO-LÓPEZ, María José; ALONSO-HERNÁNDEZ, Pablo; MADERUELO-FERNÁNDEZ, José Ángel; GARRIDO-CORRO, Beatriz; DOMÍNGUEZ-GIL, Alfonso; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, Ángel. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Medicina Clínica*, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 81-87, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1157/13083875>.

PIOVEZAN, M. et al. Uso e prescrição de opioides no Brasil: revisão integrativa. *Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor, Brasil*, v. 5, n. 4, p. 395-400, dez./2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Jm6K9zDwJtH64GFkX5BNbhg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 6 fev. 2023.

RAJA, Srinivasa N.; CARR, Daniel B.; COHEN, Milton; FINNERUP, Nanna B.; FLOR, Herta; GIBSON, Stephen; KEEFE, Francis J.; MOGIL, Jeffrey S.; RINGKAMP, Matthias; SLUKA, Kathleen A.. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, [S.L.], v. 161, n. 9, p. 1976-1982, set. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.

ROSA, Tatiana. O papel do hospital na Rede de Atenção à Saúde. *Revista do Conselho Nacional de Secretários de Saúde*. Brasília, ano IV, n. 11, p. 13-22, abr/2014. Disponível em: <https://www.conass.org.br/biblioteca/edicao-11-abril-maio-e-junho-de-2014/>. Acesso em: 12/05/2023

SHATIL B, LANDAU R. Opioid Use and Misuse in Pregnancy. *Clin Perinatol*. 2020 Dec;47(4):769-777. doi: 10.1016/j.clp.2020.08.004. PMID: 33153661

SAÚDE, M. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus. Publicado em 08/04/2021 19h21. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>. Acesso em: 25/09/2022.

SILVA, Eliane Almeida da; CATURANI, Débora Pimentel; UCHÔA, Letícia Aparecida; SANTOS, Gustavo Alves Andrade dos. O impacto das reações adversas envolvendo Morfina e Oxycodona em pacientes oncológicos: um estudo de revisão. *Brazilian*

Journal Of Development, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 11758-11769, 22 mar. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv9n3-183>.

SOUZA, Bruna Gomes de; REZENDE, Cristiane de Paula; DETONI, Kirla Barbosa; CAPUCHO, Helaine Carneiro; ROSA, Mário Borges; CARMO JÚNIOR, Nelson Machado do; NASCIMENTO, Mariana Martins Gonzaga do. Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. *Vigilância Sanitária em Debate*, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 13, 31 ago. 2022. *Vigilancia Sanitaria em Debate: Sociedade, Ciencia y Tecnologia*. <http://dx.doi.org/10.22239/2317-269x.02045>.

STEYN, H. Profile of adverse drug reaction reports in South Africa: an analysis of vigibase® for the year 2017. *South African Medical Journal*, [S.L.], p. 26-33, 5 jun. 2023. South African Medical Association NPC. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.2023.v113i5.16522>.

SUNARA, Petra; KRNIC, Darko; PULJAK, Livia. Adverse drug reactions of non-opioid and opioid analgesics reported to Croatian national authority from 2007 to 2014. *Acta Medica Academica*, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 94, 11 jan. 2018. Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.194>.

SUGA Y, Uchida M, Suzuki S, Sugawara H, Torigoe K, Futamura A, Uesawa Y, Nakagawa T, Takase H. Current Status of Adverse Events Related with Opioid Analgesics in Japan: Assessment Based on Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(5):801-806. doi: 10.1248/bpb.b18-00997. PMID: 31061323.

The Lancet Public Health. Opioid overdose crisis: time for a radical rethink. *Lancet Public Health*. v. 7, n 3, p. e195, 2022.

WALSON, Philip D.. Drug Exposure and Effects in Pregnancy and Lactation. *Therapeutic Drug Monitoring*, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 169-171, abr. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0000000000000732>.

VARRASSI, G. et al. Pharmacological treatment of chronic pain-the need for CHANGE. *Curr Med Res Opin*.26(5):1231-45, 2010.

WHO. World Health Organization (org.). Clean care is safer care. 2005. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2005/10/13/default-calendar/clean-care-is-safer-care>. Acesso em: 12 jan. 2024.

WHO. World Health Organization. Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. World Health Organization. Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines. 5 October 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-EMP-IAU-2017.03>. Acesso em: 25/09/2022.

WHO. World Health Organization. World Patient Safety Day, 17 September 2022. Acessado em: Agosto 2022. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-patient-safety-day/2022>.

WHO. World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2019. 50 p. [acesso em ago 2023]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325131/WHO-UHC-SDS-2019.10>> <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge; 2017. Acesso jul. 2023; Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.

APÊNDICE A

ARTIGO A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA “PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY”

Título: EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS ENVOLVENDO OPIÓIDES NO BRASIL

Gabriela de Paula Guimarães Rodrigues, Juliana de Oliveira Gomes Ramos, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos são tecnologias frequentemente utilizadas e seu processo de utilização é complexo, dinâmico e compreende várias etapas (REASON, 1990). Em especial, os medicamentos opióides, apesar de serem extremamente importantes no processo de analgesia para múltiplas condições de saúde, configuram entre os chamados medicamentos potencialmente perigosos, que, além do risco inerente de dano associado ao produto em si, também apresentam maior risco de causar desfechos negativos consideráveis quando envolvidos em erros de medicação (ISMP BRASIL, 2019).

A prescrição de opioides só deve ocorrer se os benefícios superarem os riscos relacionados à sua utilização, com destaque para a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) como náuseas, vômito, constipação, confusão mental e até graves casos de depressão respiratória e parada cardiorrespiratória (WHO, 2019; CDC, 2016). Erros de medicação envolvendo tais medicamentos potencializam a ocorrência de EAM, sobretudo mediante uso de doses erradas, que são comuns tendo em vista a ampla variedade de formas farmacêuticas e representantes da classe disponíveis (WHO, 2019; ISMP CANADA, 2017).

Em adição, no mundo, estudos demonstram o uso crescente de opióides, principalmente em países desenvolvidos, fazendo com que estes estejam relacionados à ocorrência de EAM graves, que incluem morte (JU et al., 2022; NI et. al, 2023). Tais EAM frequentemente se associam a situações de abuso e vício, sendo que, no período de 2017 a 2021, os opióides ficaram em primeiro lugar na lista das 10

principais classes de medicamentos associadas a uma *overdose* de acordo com o sistema de notificação de eventos adversos estadunidense (NI et al, 2023).

Os opióides não configuram entre os analgésicos mais utilizados no Brasil, e dados indicam que seu consumo vem decaindo ao longo dos últimos anos (JU et al., 2022; DAL PIZZOL et al., 2019). Entretanto, trata-se da segunda classe de medicamentos mais utilizada de forma não prescrita ou diferente da prescrita conforme o Levantamento Nacional de Uso de Drogas realizado pela FIOCRUZ em 2015 (BASTOS et al, 2017), sendo identificada uma frequência de uso “não médico” de opioides no Brasil de 2,9% no mesmo ano (KRAWCZYK et al., 2020).

Tais dados demonstram a essencialidade da farmacovigilância dos EAM envolvendo opioides também para o cenário nacional, já que seu monitoramento é importante para o delineamento de estratégias de promoção de uso seguro e de mitigação de danos. Entretanto, ao conhecimento dos autores, estudos que descrevem a ocorrência de EAM envolvendo opióides no Brasil inexistem. É nesse contexto que o presente estudo se insere com o objetivo de descrever os eventos adversos notificados no sistema VigiMed envolvendo medicamentos opióides.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo referente às suspeitas de EAM notificadas no sistema VigiMed da Anvisa envolvendo medicamentos opióides entre 10/12/2018 e 31/03/2023.

2.1 Fonte, Coleta e Processamento de Dados

Todos os dados foram coletados no portal de dados abertos do Governo Federal referentes à Anvisa em atendimento às determinações do Decreto nº 8.777, de 11 de maio de 2016, que institui a Política de Dados Abertos do Poder Executivo Federal. Mais especificamente, foram coletados dados na área de “dados abertos em farmacovigilância”. Nessa parte do portal, podem ser acessados bancos de dados compatíveis com o *software* Microsoft Excel® referentes às notificações de suspeitas de EAM.

No período de coleta do presente estudo (setembro de 2023), encontravam-se disponíveis os dados referentes às notificações desde o início de uso nacional do VigiMed (10 de dezembro de 2018) até o dia 31 de março de 2023. Os dados de notificações são disponibilizados em três arquivos individuais: um arquivo com dados de notificações; um arquivo com dados de reações; e um arquivo com dados de medicamentos e vacinas. Os arquivos foram unificados em uma planilha única por meio do código identificador de notificação.

Após unificação dos arquivos, primeiramente, foi identificado o total de notificações no período avaliado (n=161.680). A partir desse dado total, foram selecionadas apenas as notificações que envolviam pelo menos um medicamento opióide.

Para identificação dos medicamentos opióides, foi utilizado o de primeiro (grupo anatômico), segundo (grupo terapêutico) e terceiro nível (grupo farmacológico) de códigos do sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) referentes a esse grupo de medicamentos, disponível no próprio banco de dados da Anvisa (WHO, 2018). Dessa forma, foram incluídas notificações envolvendo pelo menos um medicamento correspondente ao primeiro nível “N”, que caracteriza o sistema nervoso; ao segundo nível “N02”, que especifica os analgésicos; e o terceiro nível “N02A”, que especifica a classe de medicamentos opióides.

Importante destacar que cada reação/sintoma pode ser categorizado em mais de uma categoria de gravidade e que um medicamento pode estar associado a uma ou mais notificações.

4.2 Variáveis e Análise de Dados

Para cada notificação realizada no VigiMed, pode haver associação de mais de uma reação, sendo necessário adotar duas unidades de análise: 1) notificações de suspeita de EAM; e 2) reações.

4.2.1 Notificações de Suspeita de EAM

As notificações de suspeitas de EAM (N = 9.532) identificadas no período analisado para medicamentos opióides, foram descritas de acordo com as seguintes características:

- quantitativo de notificações total;
- quantitativo de notificações envolvendo pelo menos uma reação grave;
- tipo de entrada da notificação: empresas farmacêuticas, pacientes e profissionais de saúde, serviços de saúde, serviços de vacinação;
- tipo de notificador: farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, advogado, consumidor ou outro não profissional de saúde;
- origem da notificação por regiões do Brasil e por estados ou Distrito Federal.

As notificações também foram descritas de acordo com as seguintes características dos pacientes envolvidos:

- sexo: feminino, masculino ou não informado;
- faixa etária: calculada a partir da data de nascimento informada na notificação - infantil (31 dias a 05 anos); criança (6 a 12 anos); adolescente (13 a 18 anos); adulto (19 a 64 anos); idoso (acima de 65 anos); dados duvidosos ou não informados;
- gestante: sim ou não;
- lactante: sim ou não.

Para todas as análises referentes às notificações, adotou-se estatística descritiva. Portanto, utilizou-se de medidas de frequência ou tendência central e dispersão de acordo com o perfil da variável gerada. Além disso, foi realizada descrição gráfica do quantitativo de notificações por mês do período avaliado de acordo com o total e de acordo com a frequência de reações graves.

Vale ressaltar que alguns documentos foram considerados duvidosos ou não informados, o que significa que durante o preenchimento, o notificador não preencheu o dado ou ainda inseriu informações que não são inteligíveis.

4.2.2 Reações/Sintomas

Os dados referentes às reações (N = 17.743) foram descritos, mediante estatística descritiva, conforme:

- tipo de reação no nível SOC (*System Organ Class*) da classificação *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA);
- medicamento envolvido de acordo com o código ATC até o 5º nível, ou seja, conforme o princípio ativo.

4.3 Aspectos éticos

Por utilizar dados cegados obtidos em uma base de dados coletiva, o presente estudo não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

3 RESULTADOS

3.1 Notificações de Suspeitas de EAM

Durante o período analisado, identificou-se um total de 161.680 notificações de suspeitas de EAM ou vacinas. Dentre essas, 9.532 estavam relacionadas a algum medicamento opióide (5,9%).

A maioria das notificações era oriunda da região sudeste (46,5%) e sul (13,3%). No entanto, 22,9% das notificações não possuíam dado de estado de origem informado (n=2.187). Os estados do Acre, Amapá, Roraima e Tocantins não apareceram como origem de nenhuma das notificações de medicamentos opióides.

Quanto ao tipo de entrada da notificação, o mais frequente foi relativo a “serviços de saúde” (n=7.103; 74,5%) (Tabela 1) e pelo menos um farmacêutico atuou como notificador para a maioria das notificações (67,5%; n=6.436).

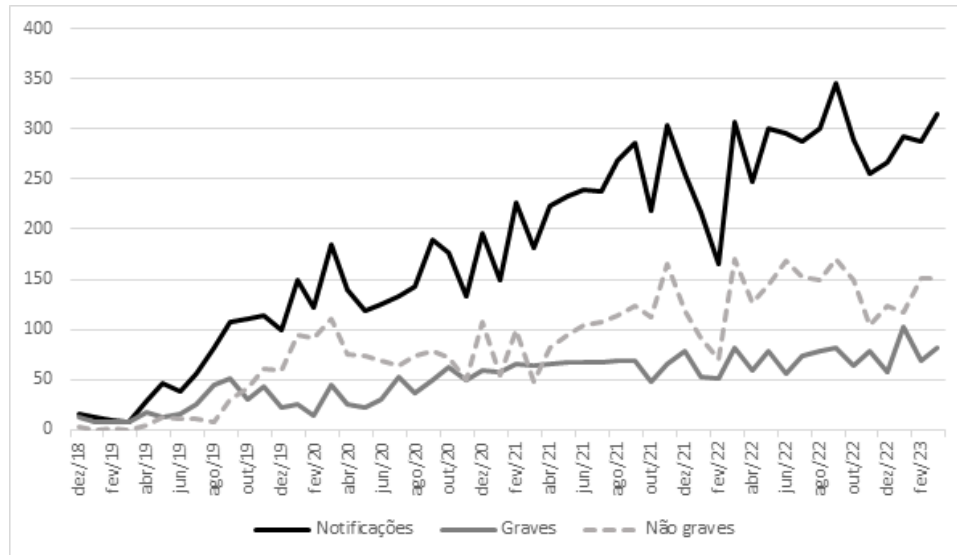
Tabela 1 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme tipo de entrada no VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Tipo de entrada	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Serviços de saúde	7.103	74,52
Paciente/profissional de Saúde	1.607	16,86
Empresa Farmacêutica	820	8,60
Serviço de vacinação	2	0,02
Total	9.532	100

Fonte: Elaborada pela autora.

Foi observada uma média de 183,3 notificações por mês, variando entre 8 notificações mensais, em março de 2019; a 345 notificações mensais em setembro de 2022 (Gráfico 1). O Gráfico 1 apresenta o total de notificações, bem como a proporção de notificações envolvendo pelo menos uma reação “grave” ao longo dos meses do período analisado.

Gráfico 1 – Frequência de notificações de suspeitas de eventos adversos a medicamentos opióides globais, graves e não graves no VigiMed por mês, no período de 2018 a 2023.



Fonte: Elaborada pela autora.

3.2 Caracterização dos indivíduos envolvidos nos EAM com opióides

A maioria das suspeitas de EAM envolvendo opióides continham indivíduos do sexo feminino (61,6%; n=5.866). Um total de 3.388 (35,5%) notificações estavam relacionadas a indivíduos do sexo masculino e em 278 (2,9%) notificações a informação era desconhecida.

Somente 48 notificações envolviam gestantes e 169 envolviam lactantes. Em relação à idade, maior parte das notificações envolviam indivíduos adultos (52,5%; n=5.004) e idosos (19,1%, n=1.824) (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequência relativa e absoluta das notificações conforme fonte de recebimento no VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Faixa etária	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Neonato a Infantil (0 dias a 05 anos)	546	5,73
Criança (6 a 12 anos)	127	1,33
Adolescente (13 a 18 anos)	197	2,07
Adulto (19 a 64 anos)	5.004	52,50
Idoso (acima de 65 anos)	1.824	19,14
Dados duvidosos ou não informados	1.834	19,24
Total	9.532	100

Fonte: Elaborada pelo autor com dados do Vigimed de 2018 a 2023.

3.3 Caracterização das reações relacionadas a opioides

Foram notificadas um total de 17.738 reações envolvendo opioides. Em relação à classificação das reações conforme aos sistemas órgão classe, observou-se predomínio de reações relacionadas a distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (24,1%) e distúrbios gastrointestinais (14,0%) (Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência das reações conforme classificação sistema órgão classe (SOC) entre o total de reações e reações graves. VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Sistema Órgão Classe	N (% do total de reações)	N (% das reações graves)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	4.279 (24,12)	575 (12,20)
Distúrbios gastrointestinais	2.491 (14,04)	555 (11,77)
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	1.743 (9,83)	472 (10,01)
Distúrbios do sistema nervoso	1.683 (9,49)	576 (12,22)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos	1.564 (8,82)	196 (4,16)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	893 (5,03)	337 (7,15)
Distúrbio vasculares	794 (4,48)	228 (4,84)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	643 (3,62)	210 (4,45)
Distúrbios psiquiátricos	516 (2,91)	174 (3,69)
Investigações	515 (2,90)	183 (3,88)
Distúrbios cardíacos	511 (2,88)	235 (4,99)
Distúrbios oculares	389 (2,19)	91 (1,93)

Infecções e infestações	359 (2,02)	162 (3,44)
Distúrbios renais e urinários	248 (1,40)	147 (3,12)
Distúrbios do sistema imunitário	223 (1,26)	92 (1,95)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	176 (0,99)	70 (1,48)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	165 (0,93)	158 (3,35)
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	148 (0,83)	91 (1,93)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	76 (0,43)	41 (0,87)
Vazios	67 (0,38)	24 (0,51)
Distúrbios hepatobiliares	63 (0,36)	35 (0,74)
Problemas relacionados ao produto	56 (0,32)	6 (0,13)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	49 (0,28)	15 (0,32)
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	39 (0,22)	9 (0,19)
Circunstâncias sociais	28 (0,16)	16 (0,34)
Distúrbios congênitos, de família e genéticos	9 (0,05)	7 (0,15)
Quadros clínicos na gravidez, no puerpério e perinatais	7 (0,04)	6 (0,13)
Distúrbios endócrinos	4 (0,02)	3 (0,06)
Total	17.738 (100)	4.714 (100)

Fonte: Elaborada pela autora.

Um total de 10.670 opióides estavam supostamente envolvidos em EAM, ressaltando que uma notificação pode estar associada a um ou mais medicamentos. A proporção entre os fármacos envolvidos está representada na Tabela 4.

Tabela 4 - Frequência dos opioides supostamente envolvidos em eventos adversos relacionados a medicamentos conforme VigiMed, no período de 2018 a 2023.

Opioide	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Morfina	4.482	42,01
Tramadol com e sem associações	3.053	28,61
Fentanil com e sem associações	1.836	17,21
Codeína com ou sem associações	341	3,20
Metadona	200	1,87
Nalbufina	149	1,40
Remifentanil	140	1,31
Buprenorfina	122	1,14
Sufentanil	108	1,01
Oxicodona com e sem associações	76	0,71
Petidina	68	0,64
Alfentanil	65	0,61
Tapentadol	28	0,26
Dextropropoxifeno e associações	2	0,02
Total	10.670	100

Fonte: Elaborada pela autora.

4 DISCUSSÃO

Este estudo traz à luz as notificações de eventos adversos envolvendo medicamentos opióides realizados no sistema VigiMed. Trata-se de resultados que preenchem uma importante lacuna na literatura, já que, ao conhecimento dos autores, inexistia estudo que descreve tal universo dentro do contexto brasileiro. A relevância e urgência do presente estudo emerge sobretudo dentro da realidade internacional preocupante relacionada ao uso indiscriminado e abusivo dessa classe de medicamentos, denominada de “epidemia dos opióides” ou “crise de opióides”, do inglês “*opioid epidemic*” e “*opioid crisis*”. (THE LANCET PUBLIC HEALTH, 2022).

Estudos apontam que a prescrição e uso crescente de opióides no mundo, sobretudo em países desenvolvidos, se relaciona ao aumento de casos de abuso e vício relacionados a essas classes, bem como desfechos negativos decorrentes deste, incluindo a morte (JU et al., 2022). Tal estatística é ilustrada pelo estudo realizado com base na análise de notificações realizadas no *Adverse Event Reporting System* (FAERS), da *Food And Drug Administration*, no período de 2017 a 2021, que identificou opióides em primeiro lugar na lista das 10 principais classes de medicamentos associadas a uma *overdose* (30,3% do total de notificações de *overdose*; n=170.424) (NI et al., 2023).

Por outro lado, segundo dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), realizada em entre 2013 e 2014 com pessoas residentes na comunidade, apenas cerca de 0,5% (IC95% 0,4-0,6) dos brasileiros relataram o uso de opióides, sendo a codeína, papaverina e tramadol os opióides mais utilizados (DAL PIZZOL et al., 2019). O consumo global de opióides no Brasil também se mostrou em processo de redução, sendo identificado um consumo de 8,23 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2015, contra 6,94 miligramas de equivalentes de morfina por 1.000 habitantes ao dia em 2019 (JU et al., 2022).

Mesmo diante dessa perspectiva epidemiológica otimista nacional, é necessário acompanhar o perfil de utilização desses medicamentos na população em estudos futuros, sobretudo porque essa classe é a segunda mais utilizada de forma não prescrita ou diferente da prescrita conforme o III Levantamento Nacional de Uso de Drogas realizado pela FIOCRUZ em 2015 (BASTOS, 2017). Além disso, a frequência de uso “não médico” de opioides no Brasil identificado em 2015 foi de 2,9% (KRAWCZYK et al., 2020). Também é essencial seguir acompanhando seu perfil de segurança, como proposto no presente estudo, principalmente se levarmos em consideração que cerca de 5,9% das notificações realizadas no VigiMed no período em análise foram referentes a medicamentos opióides; uma proporção considerável já que essa classe de medicamentos não configura entre as mais utilizadas no país (BERTOLDI et al., 2016), ou sequer entre as classes de analgésicos mais utilizadas (DAL PIZZOL et al., 2019).

Além disso, observou-se também um aumento progressivo das notificações envolvendo opioides, como mostraram também alguns estudos realizados com análise no banco de dados da vigilância local. Na Croácia, no período de 2007 a 2014, a Agência Croata de Medicamentos e Dispositivos Médicos (HALMED) recebeu 796 notificações de RAM envolvendo analgésicos (opióides e não opioides), sendo observado aumento em 3 vezes se comparado o final ao início do período de estudo (SUNARA et al, 2017). Já no Japão, no período de 2004 a 2017, foram recebidas 3.042 notificações de EA relacionados a opioides pela base de dados JADER (*Japanese Adverse Drug Event Report*), com frequências progressivas de notificações ao longo dos anos (SUGA et al, 2019). Se por um lado o aumento no número de notificações demonstra positivamente o processo de aprendizagem de uso do sistema de notificação e a intensificação do processo de notificação em si, há de se atentar para a possibilidade no aumento de circunstâncias de uso inadequado de opioides. Tal tipo de uso envolve investigação adequada e uma notificação cuidadosa de acordo com o sistema de classificação MedDRA para traçar seu perfil nacional, e deve ser alvo de treinamentos de profissionais notificadores.

Observou-se, ainda, a concentração considerável das notificações nas regiões sul e sudeste, assim como identificado no total de notificações nacionais realizadas no Notivisa, sistema de notificação anterior ao VigiMed, de 2008 a 2013 (MOTA et al,

2019). Tais proporções refletem, provavelmente, a concentração do complexo de hospitais nessas regiões (ROSA, 2014), mas é importante ressaltar que o uso de opioides não se restringe ao ambiente hospitalar, sendo necessário estimular e ampliar a vigilância e notificação dos eventos adversos fora desse contexto, o que ainda é um desafio nacional e internacional, principalmente quando se trata de situações de alto risco que compreende os medicamentos de alto risco como os opióides, as condições do paciente e ainda os fatores sistêmicos (WHO, 2019). Ademais, preocupa a ausência de notificações em quatro estados da nação (Acre, Amapá, Roraima e Tocantins), demonstrando a necessidade de intensificar e fortalecer ações de notificação no país como um todo.

Notificações espontâneas advindas de serviços de saúde e realizadas por profissionais de saúde delimitam a características da maioria das notificações. Essa perspectiva também sinaliza outros campos que ainda devem ser incentivados para realização de notificação, possibilitando traçar um melhor cenário dos eventos adversos causados por opioides, como: as empresas farmacêuticas e os usuários de medicamentos. Para atingir empresas, iniciativas de legislação, como a RDC nº 406/2020 (ANVISA, 2020), que obriga detentores de registro A disponibilizar recursos para farmacovigilância, e seminários organizados pela Anvisa têm sido iniciativas importantes, mas que devem ser reforçadas (BRASIL, 2020, OPAS, 2011). Com o olhar voltado aos usuários, observa-se um aumento das notificações ao longo dos anos de disponibilidade de VigiMed, mas principalmente voltado a EA vacinais no período pandêmico e pós-pandêmico (SOUZA et al., 2022), o que torna importante aprimorar o empoderamento da sociedade para a identificação, comunicação à equipe de saúde e notificação de danos relacionados ao uso de medicamentos.

No presente estudo, farmacêuticos foram os profissionais mais envolvidos no processo de notificação (67,5%). Em um estudo realizado na Alemanha com o objetivo de analisar a integralidade e as características das notificações de suspeitas de EA envolvendo o uso, abuso, dependência ou abstinência de opióides no sistema “*EudraVigilance*” para o período de 1980 a 2018 (n=1.721), observou-se que os médicos foram os profissionais que mais notificaram (38,5%) seguidos por farmacêuticos (30,7%), outros profissionais de saúde (14,1%) e consumidores/não profissionais de saúde (12,0%) (JOBSKI et al, 2023). Tais dados demonstram a

necessidade de incentivar a notificação por outros profissionais de saúde no contexto nacional, além de reforçar a importância de farmacêuticos para farmacovigilância. Ademais, o papel do farmacêutico no cenário de uso de opioides também visa a prevenção de polifarmácia e análise cuidadosa da farmacoterapia, além do fornecimento de informações para as equipes assistenciais e pacientes, visando reduzir EA e *overdoses* (NI et al, 2023).

Os opioides mais frequentes envolvidos em EA no presente estudo, morfina (42,0%) e tramadol (28,6%) corroboram com o fato deles figurarem entre os representantes da classe mais utilizados pela população brasileira, além da morfina estar presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (DAL PIZZOL et al., 2019; MAIA et al., 2021). Porém, em terceiro lugar, encontra-se o fentanil (17,2%), cuja prescrição aumentou consideravelmente no Brasil durante a pandemia (CARVALHO et al., 2023). Além disso, a venda deste medicamento vem aumentando o Brasil desde 2009, destacando a necessidade de vigilância sobre sua utilização no Brasil, já que, apesar da dependência, abuso e uso contínuo de fentanil ser um problema internacionalmente, pouco ainda é sabido sobre tal cenário em território nacional (KRAWCZYK et al., 2018; BASTOS, KRAWCZYK, 2023). Na Alemanha, tramadol (26,1%), morfina (12,3%) e fentanil (11,9%) também figuraram entre os opioides mais envolvidos em EAM, com frequência inferior apenas à da tilidina (27,8%), opioide indisponível no Brasil (JOBSKI et al, 2023).

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos (24,1%) e gastrointestinais (14,0%) foram os tipos de reações mais frequentemente notificadas, similar ao identificado em estudos prévios (SILVA et al. 2023; FONTELES et. al, 2009). Tais EA, além de serem frequentes com o uso de opioides, também são geralmente mais notificados por serem mais facilmente identificados pela equipe e diretamente relacionados com a classe (SILVA et al. 2023). Profissionais de saúde e usuários devem também ser orientados sobre EA mais incomuns para que a frequência desses também seja devidamente detectada.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Os dados no VigiMed estão sujeitos a falta de completude de dados sensíveis e julgamos importante como indicação de uso,

informações completas sobre os medicamentos e os indivíduos envolvidos. A informação contida no VigiMed pode vir de diversas fontes o que torna ainda mais heterogêneo e tem a probabilidade de o efeito adverso suspeito estar relacionado ao medicamento não ser o mesmo em todos os casos. Por outro lado, a análise das notificações levando em consideração tais fatores, como realizado no presente estudo tem o importante papel de traçar o perfil de notificações no contexto nacional com objetivo não só de avaliar as notificações em si, mas também de refletir sobre demandas de ajustes no sistema de notificação e qualificação de notificados.

Tendo isso em vista, acredita-se que este estudo traz a importante descrição de um cenário ainda estável, mas que demanda vigilância contínua e intensificada, tendo em vista os riscos envolvidos no uso de opióides no contexto médico e não médico.

7 CONCLUSÕES

A partir deste estudo, foi possível analisar os EAM envolvendo opióides, que demonstrou frequência considerável e crescente, em contramão do decréscimo de utilização da classe no Brasil. Isso demonstra que o uso de opioides deve ser devidamente monitorado no contexto nacional, prevenindo consequências sociais e sanitárias derivadas do uso inadequado dessa classe.

Portanto, deve-se reforçar a importância das notificações de EAM junto aos profissionais e serviços de saúde, mas, sobretudo, entre pacientes e empresas, dentre os quais as notificações de opioides foram menos frequentes. A completude de notificações, que se mostrou incipiente no presente estudo, também deve ser alvo de orientação aos notificadores.

REFERÊNCIAS

AMIB. VIVIANE CORDEIRO VEIGA (São Paulo). Associação de Medicina Intensiva Brasileira (org.). ANALGESIA E SEDAÇÃO EM COVID. 2021. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-1.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

ANVISA. Informe nº 01/2019 - Orientações para notificação no sistema VigiMed. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/informes/informe-ndeg-01-2019-orientacoes-para-notificacao-no-sistema-vigimed> . Acesso em: 18 abr. 2023.

ANVISA. VigiMed - Saiba mais. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-saiba-mais>. Acesso em: 27 mar. 2023.

ASTIER-PENA M.P., Martínez-Bianchi V., Torijano-Casalengua M.L. et al. El Plan de acción mundial para la seguridad del paciente 2021-2030: identificando acciones para una atención primaria más segura. *Atencion Primaria* 53 (2021) 102224. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102224>

BARROS, Guilherme Antonio Moreira de; CALONEGO, Marco A. Marchetti; MENDES, Rannier F.; CASTRO, Raphael A.M.; FARIA, João F.G.; TRIVELLATO, Stella A.; CAVALCANTE, Rodney S.; FUKUSHIMA, Fernanda B.; DIAS, Adriano. Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal. *Brazilian Journal Of Anesthesiology*, [S.L.], v. 69, n. 6, p. 529-536, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2019.09.005>.

BASTOS, Francisco Inácio Pinkusfeld Monteiro et al. (Org.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017. 528 p.(fiocruz 2017)

BERTOLDI, Andréa Dâmaso; ARRAIS, Paulo Sergio Dourado; TAVARES, Noemia Urruth Leão; RAMOS, Luiz Roberto; LUIZA, Vera Lucia; MENGUE, Sotero Serrate; et al. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da

PNAUM 2014. Rev Saude Publica. 2016;50(supl 2):11s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006120 1

BRASIL. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 40 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 92 p.

BASTOS, Francisco I.; KRAWCZYK, Noa. Reports of rising use of fentanyl in contemporary Brazil is of concern, but a US-like crisis may still be averted. *The Lancet Regional Health - Americas*, [S.L.], v. 23, p. 100507, jul. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2023.100507>.

BRASIL, 2020 - BRASIL.RDC 406, DE 2020. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>

CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D., CASSIANI, S. H. B. Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança dos pacientes. 1ª edição. São Caetano do Sul, SP: Yendis Editora, 2011. p. 1-203.

CARVALHO RM, de Magalhães-Barbosa MC, Bianchi LM, Rodrigues-Santos G, da Cunha AJLA, Bastos FI, Prata-Barbosa A. Shift in hospital opioid use during the COVID-19 pandemic in Brazil: a time-series analysis of one million prescriptions. *Sci Rep*. 2023 Oct 11;13(1):17197. doi: 10.1038/s41598-023-44533-5. PMID: 37821638; PMCID: PMC10567754.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>. Acesso em: 30/08/2022.

CHOI SK, Kim YH, Kim SM, Wie JH, Lee DG, Kwon JY, Song JH, Lee SJ, Park IY. Opioid analgesics are the leading cause of adverse drug reactions in the obstetric population in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15756. doi: 10.1097/MD.00000000000015756. PMID: 31124960; PMCID: PMC6571384.

COLLOCA, L. et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 16;3:17002,2017.

DAL-PIZZOL, Tatiane da Silva; FARIAS, Mareni Rocha; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora. Use of generic medicines by the Brazilian population: an evaluation of pnaum 2014. *Revista de Saúde Pública*, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 1-11, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006120>.

DAL PIZZOL, Tatiane da Silva dal; FONTANELLA, Andréia Turmina; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso; BERTOLDI, Andréa Dâmaso; BORGES, Rogerio Boff; MENGUE, Sotero Serrate. Analgesic use among the Brazilian population: results from the national survey on access, use and promotion of rational use of medicines (PNAUM). *Plos One*, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 1-12, 21 mar. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>.

DEVLIN, John W.; SKROBIK, Yoanna; GÉLINAS, Céline; NEEDHAM, Dale M.; SLOOTER, Arjen J. C.; PANDHARIPANDE, Pratik P.; WATSON, Paula L.; WEINHOUSE, Gerald L.; NUNNALLY, Mark E.; ROCHWERG, Bram. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 9, p. 825-873, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000003299>.

EIDELMAN AI. Breastfeeding and the United States Opioid Epidemic. *Breastfeed Med*. 2018 May;13(4):229. doi: 10.1089/bfm.2018.29089.aie. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29638144

FAUST, Andrew C.; RAJAN, Pearl; SHEPERD, Lyndsay A.; ALVAREZ, Carlos A.; MCCORSTIN, Phyllis; DOEBELE, Rebecca L.. Impact of an Analgesia-Based Sedation Protocol on Mechanically Ventilated Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia*, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 903-909, out. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1213/ane.0000000000001393>.

FONTELES M M F et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Rev Psiquiatr Clín*. 2009;36(4):137-44

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; MOLLA, D. S. To err is human: building a safer health system. 1 edição. Washington, DC: ISBN 0-309-06837-1, 2000. P 1-312.

IHI. Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement (IHI); 2012. Disponível em: www.ihl.org. Acesso em: 08/09/2022.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Desafio global de segurança do paciente medicação sem danos. ISSN: 2317-2312 | VOLUME 7 | NÚMERO 1 | fevereiro 2018. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf. Acesso em: 13/07/2022.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no uso de Medicamentos. Prevenção de erros de medicação durante a pandemia. ISSN: 2317-2312 | VOLUME 10 | NÚMERO 4 | JULHO 2021. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2021/07/boletim_julho_2021_prevencao_de_erros_na_pandemia_.pdf. Acesso em: 25/09/2022.

ISMP BRASIL. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar - lista atualizada 2019 [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2019;8(1):1-9. [acesso em ago 2023]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf>

ISMP CANADA. Sink or Swim? Helping Patients and Practitioners to Understand Opioid Potencies and Overdose Risk. Volume 17 • Issue 8 • September 28, 2017 [acesso em ago 2023]. Disponível em: <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/ISMPCSB2017-08-UnderstandOpioids.pdf>

JOBSKI K, Bantel C, Hoffmann F. Characteristics and completeness of spontaneous reports by reporter's role in Germany: An analysis of the EudraVigilance database using the example of opioid-associated abuse, dependence, or withdrawal. *Pharmacol Res Perspect*. 2023 Apr;11(2):e01077. doi: 10.1002/prp2.1077. PMID: 36959713; PMCID: PMC10036728.

JU, Chengsheng; WEI, Li; MAN, Kenneth K C; WANG, Zixuan; MA, Tian-Tian; CHAN, Adrienne y L; BRAUER, Ruth; CHUI, Celine s L; CHAN, Esther W; JANI, Yogini H. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to

2019: a longitudinal study. *The Lancet Public Health*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 335-346, abr. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(22\)00013-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(22)00013-5).

KRAWCZYK, Noa; SILVA, Pedro Luis do Nascimento; BONI, Raquel B. de; MOTA, Jurema; VASCNCELLOS, Mauricio; BERTONI, Neilane; COUTINHO, Carolina; BASTOS, Francisco I. Non-medical use of opioid analgesics in contemporary Brazil: findings from the 2015 brazilian national household survey on substance use. *Global Public Health*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 299-306, 13 jun. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2019.1629610>.

KRAWCZYK, Noa; GREENE, M. Claire; ZORZANELLI, Rafaela; BASTOS, Francisco I. Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015. *American Journal Of Public Health*, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 666-668, maio 2018. American Public Health Association. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2018.304341>.

MAIA LO, Daldegan-Bueno D, Fischer B. Opioid use, regulation, and harms in Brazil: a comprehensive narrative overview of available data and indicators. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021 Jan 26;16(1):12. doi: 10.1186/s13011-021-00348-z. PMID: 33499891; PMCID: PMC7836143.

MARRA, Annachiara; ELY, E. Wesley; PANDHARIPANDE, Pratik P.; PATEL, Mayur B.. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Critical Care Clinics*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 225-243, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.005>.

MASTROIANI, Patricia et al (org.). *Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2013. 184 p.

MEDRA. *Guia Introdutório MedDRA Versão 26.0*. 26.0 ed. 2023. 75 p. Disponível em: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_0_Portuguese.pdf. Acesso em: 22 maio 2023.

MOTA DM et al. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(8):e00148818

NEIVA, Carolina. Carta ao Editor: acesso a opioides, um desafio mundial - impressões do cenário brasileiro. *Acta Médica Portuguesa*, [S.L.], v. 31, n. 11, p. 698-698, 30 nov. 2018. Ordem dos Medicos. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11489>.

NI, Jiaqi; TANG, Xinru; CHEN, Li. Medication overdose data analysis: a review of medication error reports in the fda adverse event reporting system (faers). *Bmc*

Pharmacology And Toxicology, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 24-41, 4 ago. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-023-00681-y>.

OPAS/OMS. Organização Pan-americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde. Iniciativa para reduzir erros de medicação. Acessado em: julho 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/18-8-2021-opasoms-apresenta-iniciativa-para-reduzir-erros-medicacao>

OPAS- Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS, © 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5). Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 12jul. 2023.

OTERO-LÓPEZ, María José; ALONSO-HERNÁNDEZ, Pablo; MADERUELO-FERNÁNDEZ, José Ángel; GARRIDO-CORRO, Beatriz; DOMÍNGUEZ-GIL, Alfonso; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, Ángel. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Medicina Clínica, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 81-87, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1157/13083875>.

PIOVEZAN, M. et al. Uso e prescrição de opioides no Brasil: revisão integrativa. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor, Brasil, v. 5, n. 4, p. 395-400, dez./2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/Jm6K9zDwJtH64GFkX5BNbhg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 6 fev. 2023.

RAJA, Srinivasa N.; CARR, Daniel B.; COHEN, Milton; FINNERUP, Nanna B.; FLOR, Herta; GIBSON, Stephen; KEEFE, Francis J.; MOGIL, Jeffrey S.; RINGKAMP, Matthias; SLUKA, Kathleen A.. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain, [S.L.], v. 161, n. 9, p. 1976-1982, set. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.

REASON, J. Human error. 1 edi. Cambridge: Cambridge University Press, 1990 p. 1-302.

SHATIL B, LANDAU R. Opioid Use and Misuse in Pregnancy. Clin Perinatol. 2020 Dec;47(4):769-777. doi: 10.1016/j.clp.2020.08.004. PMID: 33153661

SAÚDE, M. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus. Publicado em 08/04/2021 19h21. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus>. Acesso em: 25/09/2022.

SILVA, Eliane Almeida da; CATURANI, Débora Pimentel; UCHÔA, Letícia Aparecida; SANTOS, Gustavo Alves Andrade dos. O impacto das reações adversas envolvendo Morfina e Oxicodona em pacientes oncológicos: um estudo de revisão. *Brazilian Journal Of Development*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 11758-11769, 22 mar. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv9n3-183>.

SOUZA, Bruna Gomes de; REZENDE, Cristiane de Paula; DETONI, Kirla Barbosa; CAPUCHO, Helaine Carneiro; ROSA, Mário Borges; CARMO JÚNIOR, Nelson Machado do; NASCIMENTO, Mariana Martins Gonzaga do. Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. *Vigilância Sanitária em Debate*, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 13, 31 ago. 2022. *Vigilancia Sanitaria em Debate: Sociedade, Ciencia y Tecnologia*. <http://dx.doi.org/10.22239/2317-269x.02045>.

STEYN, H. Profile of adverse drug reaction reports in South Africa: an analysis of vigibase® for the year 2017. *South African Medical Journal*, [S.L.], p. 26-33, 5 jun. 2023. South African Medical Association NPC. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.2023.v113i5.16522>.

SUNARA, Petra; KRNIC, Darko; PULJAK, Livia. Adverse drug reactions of non-opioid and opioid analgesics reported to Croatian national authority from 2007 to 2014. *Acta Medica Academica*, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 94, 11 jan. 2018. Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.194>.

SUGA Y, Uchida M, Suzuki S, Sugawara H, Torigoe K, Futamura A, Uesawa Y, Nakagawa T, Takase H. Current Status of Adverse Events Related with Opioid Analgesics in Japan: Assessment Based on Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(5):801-806. doi: 10.1248/bpb.b18-00997. PMID: 31061323.

The Lancet Public Health. Opioid overdose crisis: time for a radical rethink. *Lancet Public Health*. v. 7, n 3, p. e195, 2022.

WALSON, Philip D.. Drug Exposure and Effects in Pregnancy and Lactation. Therapeutic Drug Monitoring, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 169-171, abr. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0000000000000732>.

VARRASSI, G. et al. Pharmacological treatment of chronic pain-the need for CHANGE. Curr Med Res Opin.26(5):1231-45, 2010.

WHO. World Health Organization. Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WHO. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017. Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO.

WHO. World Health Organization. Meeting Report: Technical Definitions of Shortages and Stockouts of Medicines and Vaccines. 5 October 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-EMP-IAU-2017.03>. Acesso em: 25/09/2022.

WHO. World Health Organization. World Patient Safety Day, 17 September 2022. Acessado em: Agosto 2022. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-patient-safety-day/2022>.

WHO. World Health Organization. Medication Safety in High-risk Situations [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2019. 50 p. [acesso em ago 2023]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325131/WHO-UHC-SDS-2019.10>> <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325131>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge; 2017. Acesso jul. 2023; Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.