

Brazilian Journal of —
**HEALTH AND
PHARMACY**

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 03, Número 01, 2021



A área de estudo e atuação dos profissionais com habilidades e competências desenvolvidas para exercerem atividades relacionadas às Ciências Farmacêuticas é muito ampla e diversificada. Esta área permeia o desenvolvimento de fármacos que se transformarão em medicamentos, sejam eles, alopáticos, fitoterápicos ou homeopáticos, industrializados ou manipulados; o conhecimento acerca da farmacologia e da toxicidade medicamentosa; o ciclo da assistência farmacêutica implementado nos diversos serviços de saúde; a atenção farmacêutica tendo como foco o paciente e o uso racional da farmacoterapia; além da educação em saúde. Tendo em vista um campo de atuação tão amplo, muitas são as ideias que propiciam publicação científica rica e diversificada. Visando a contribuição para o amplo acesso às informações de qualidade e relevância científica, apresentamos aos colegas farmacêuticos, demais profissionais e acadêmicos da área da saúde, o volume 3, número 1 de 2021 do Brazilian Journal of Health and Pharmacy (BJHP), composto por cinco trabalhos que exemplificam a diversidade das Ciências Farmacêuticas.

No primeiro artigo apresentado nesta edição é apresentada a reavaliação das estratégias e condutas de atendimento, orientação e apoio ao farmacêutico diante da crise sanitária, sem precedentes, instalada com a COVID-19, contribuindo para a capacitação profissional envolvendo os cuidados farmacêuticos. O segundo artigo descreve estudo de espécie vegetal com potencial farmacoterapêutico, tendo como abordagem a avaliação de feitos citotóxicos e genotóxicos, mostrando a importância dos vários aspectos relacionados à fitoterapia. O descarte adequado de medicamentos é tema abordado no terceiro artigo, importante para a conscientização da população sobre a destinação segura dos medicamentos e a proteção do meio ambiente, contribuindo para a educação em saúde. A área da biofarmácia vem contemplada no quarto artigo, com o estudo da utilização de excipientes adequados na manipulação de cápsulas, nos quesitos de propriedades de fluxo e dissolução, importantes parâmetros que irão refletir no estabelecimento de uma farmacoterapia efetiva. No quinto artigo é apresentado estudo sobre o perfil sociodemográfico e os desfechos da intoxicação de indivíduos usuários de drogas de abuso, contribuindo para o estabelecimento de ações e estratégias e o menor impacto nos serviços de saúde pública uma vez que, lamentavelmente, vem se observando um aumento do consumo dessas substâncias e consequente aumento da ocorrência de intoxicações.

Aos autores dos artigos publicados, em nome da equipe editorial do BJHP, parabéns pela qualidade dos trabalhos, agradeço por colaborarem com o BJHP e manifesto o reconhecimento pela importante contribuição na divulgação do trabalho científico de qualidade, no âmbito das Ciências Farmacêuticas.

Finalizo citando frase atribuída à Marie Curie “Seja menos curioso sobre as pessoas e mais curioso sobre ideias.”

Uma ótima leitura a todos!

Atenciosamente,

Carla Penido Serra

Editora Associada

EDITOR CHEFE

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

EQUIPE EDITORIAL

André de Oliveira Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

Carla Penido Serra
Universidade Federal de Ouro Preto

Farah Maria D. Chequer Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

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

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Carla da Silva Machado
Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará

Dorothéa Schmidt França
UNIMONTES e UNIFIPMOC

Flávia Dayrell França
Universidade Federal do Espírito Santo

Flávia Dias Marques Marinho
Universidade Federal de Ouro Preto

Geraldo Célio Brandão
Universidade Federal de Ouro Preto

Hugo Alexandre Silva Favacho
Universidade Federal do Amapá

Janine Mayra da Silva
Faminas BH

Kariane Mendes Nunes
Universidade Federal do Oeste do Pará

Karina Taciana Santos Rúbio
Universidade Federal de Ouro Preto

Leonardo Meneghin Mendonça
Universidade Federal de Juiz de Fora

Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo
Universidade Federal de São João del-Rei

Maria Olívia Barboza Zanetti
Centro Universitário Barão de Mauá - Ribeirão Preto-SP

Nádia Aléssio Velloso
Universidade Federal de Mato Grosso/Campus Universitário de Sinop

Noemia Liège Maria da Cunha Bernardo
Universidade do Vale do Itajaí

Sandra Regiana Georgetti
Universidade Estadual de Londrina

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

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

Waléria de Paula
Universidade Federal de Ouro Preto

Wemerson de Castro Oliveira
Instituto Federal Sul-rio-grandense (IFSul) - Câmpus Lajeado

Yara Alvarenga Drumond
Prefeitura Municipal de Betim/Secretaria Municipal de Saúde

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2020/2021

Júnia Célia de Medeiros
Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas
Vice-presidente

Leandro Catarina Leal
Secretário-geral

Christian Francisco De Matos
Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA
Maria Cláudia Moreira de Faria
Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO E DESIGN

Héllen Torres
Margarida Oliveira

5

Relato das estratégias estabelecidas e ações adotadas pelo CRF-SP frente aos problemas vivenciados em razão da COVID-19

Report of the established strategies and actions adopted by CRF-SP in relation to the problems experienced due to the COVID-19

MARCOS M. FERREIRA; MARCELO P. BISSON; LUCIANA C. FERNANDES; DANYELLE C. MARINI; AMOUNI M. MOURAD; NATHÁLIA C. D. SILVA*; LUCIANE M. RIBEIRO NETO

12

In vitro* evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of ethanolic extracts of *Echinodorus macrophyllus

Avaliação in vitro dos efeitos citotóxico e genotóxico do extrato etanólico de *Echinodorus macrophyllus*

DANIEL M. MACHADO¹; MAIARA R. SALVADOR¹; CARLA S. MACHADO²; KAREN L. LANG¹; LEONARDO M. MENDONÇA^{1*}

22

Práticas de descartes de medicamentos: resultados preliminares no Vale do Jequitinhonha, MG, Brasil

Drug disposal practices: preliminary results in Vale do Jequitinhonha, MG, Brazil

MILENE A. FERNANDES¹; BRUNO B. GODOI²; RUTH S. CARDOSO¹; GLADISTONE S. FERREIRA¹; EMERSON C. BODEVAN³; LORENA U. ARAÚJO^{1*}; DELBA F. SANTOS²

34

Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir

Influence of excipients on the flow properties and dissolution of compounding capsules of acyclovir

KARINA L. ROMANO¹; KAMILA C. SILVA²; WHOCELY V. DE CASTRO^{2,3}; ANA J. P. S. GOMES^{1,2}

51

Profile of Intoxications by Drugs of Abuse in Brazil

Perfil de Intoxicação por Drogas de Abuso no Brasil

LARISSA S. SOARES¹; LUCAS DE B. ANASTÁCIO¹; ALBA OTONI²; NAYARA R. BALDONI^{1,2}; FARAH M. D. CHEQUER²

Relato das estratégias estabelecidas e ações adotadas pelo CRF-SP frente aos problemas vivenciados em razão da COVID-19

Report of the established strategies and actions adopted by CRF-SP in relation to the problems experienced due to the COVID-19

Marcos M. Ferreira; Marcelo P. Bisson; Luciana C. Fernandes; Danyelle C. Marini; Amouni M. Mourad; Nathália C. D. Silva*; Luciane M. Ribeiro Neto

Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – São Paulo, Brasil.

Autor correspondente: Nathália Christino Diniz Silva. ORCID 0000-0002-0631-847X

Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo

Rua Capote Valente, 487 - Jardim América, São Paulo – SP, CEP 05409-001

Telefone: +55113067-1484. E-mail: nathalia.silva@crfsp.org.br

Recebido: 21/10/2020; Aceito: 10/01/2021

Citar: Ferreira, M.M.; Bisson, M.P.; Fernandes, L.C.; Marini, D.C.; Mourad, A.M.; Silva, N.C.D.; Ribeiro Neto, L.M. Relato das estratégias estabelecidas e ações adotadas pelo CRF-SP frente aos problemas vivenciados em razão da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 5-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-1>

RESUMO

No contexto da pandemia de COVID-19, é recomendado ao farmacêutico que promova ações de orientação e cuidado, baseado em evidências científicas. O CRF-SP fiscaliza o exercício profissional, registra os estabelecimentos, inscreve os que atuam na área farmacêutica e realiza atividades que capacitam o farmacêutico para que ele atue eticamente. Neste contexto, o objetivo foi relatar os principais problemas vivenciados pelo CRF-SP no cenário instituído pela COVID-19, as estratégias estabelecidas e as ações adotadas. Realizou-se o levantamento das informações, de 01/01 a 30/06/2020 e, após análise, a categorização conforme os problemas relatados. Aqueles considerados relevantes no contexto da COVID-19 foram a suspensão do atendimento presencial de 23/03 a 30/06/2020, a necessidade de adequar as condições para o exercício da atividade de fiscalização frente às medidas de controle da transmissibilidade da COVID-19 e o surgimento de um novo problema de saúde pública, sugerindo possível desconhecimento do farmacêutico. As estratégias estabelecidas pelo CRF-SP frente a esses problemas foram a ampliação dos atendimentos por meio eletrônico, o desenvolvimento de atividades de fiscalização por meio eletrônico e contato telefônico, a retomada gradual da fiscalização *in loco* adequada às particularidades da COVID-19 e a disponibilização de informações e orientações para subsidiar tecnicamente o farmacêutico, resultando na adoção de 15 ações. Foi possível identificar os principais problemas vivenciados pelo CRF-SP no cenário instituído pela COVID-19, as estratégias estabelecidas e as ações adotadas, indicando a manutenção das atividades essenciais e o apoio ao farmacêutico frente ao surgimento da COVID-19, considerada um novo problema de saúde pública.

Palavras-chave: COVID-19; Cuidados farmacêuticos; Exercício profissional; Ética profissional; Saúde pública.

ABSTRACT

In the context of COVID-19 pandemic, it is recommended that pharmacists promote actions of pharmaceutical guidance and care, based on scientific evidence. CRF-SP acts on the vigilance of professional practice, registers companies, enrolls those who work in the pharmaceutical area and performs activities to capacitate pharmacists to act ethically. The objective was to report the main problems experienced by CRF-SP in the scenario instituted by COVID-19, the strategies used and the actions adopted. Data from 01/01/2020 to 06/30/2020 were collected, analyzed and categorized according to the reported problems. Those considered relevant in the context of COVID-19 were the suspension of face-to-face services from 03/23/2020 to 06/30/2020, the need to adapt the conditions of inspections according to measures to control the transmissibility of COVID-19, and the emergence of a new public health problem, suggesting possible lack of knowledge by pharmacists. The strategies established by CRF-SP to face these problems were the expansion of electronic services, the development of electronic and telephone surveillance activities, the gradual resumption of on-site inspections adapted to the particularities of COVID-19, and the provision of information and technical guidance to subsidize pharmacists, resulting in the adoption of 15 actions. It was possible to identify the main problems experienced by CRF-SP during the COVID-19 pandemic, the strategies established and the actions taken, indicating the maintenance of essential activities and the support given to pharmacists in the face of the emergence of COVID-19, considered a new public health problem.

Keywords: COVID-19; Pharmaceutical care; Professional practice; Ethics, professional; Public health.

INTRODUÇÃO

A realidade mundial mudou completamente desde 30 de janeiro de 2020, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e, especialmente, no dia 11 de março de 2020, quando a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (OPAS, 2020).

A população frequentemente procura o farmacêutico como primeira forma de atendimento às suas preocupações e problemas relacionados à saúde (CFF, 2020a). Neste sentido, no contexto da COVID-19, é recomendado ao farmacêutico, entre outras ações, que baseado em evidências científicas informe e eduque a população, a equipe e os gestores com quem atua, bem como realize triagem clínica e testes rápidos em casos suspeitos (FIP, 2020 *apud* CFF, 2020b; NHS, 2020 *apud* CFF, 2020b).

O cumprimento do exercício ético da profissão farmacêutica é zelado, no estado de São Paulo, pelo Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo (CRF-SP) (BRASIL, 1960). Além da fiscalização do exercício profissional de seus inscritos, o CRF-SP tem como atividade essencial registrar os estabelecimentos e inscrever os profissionais que atuam na área farmacêutica. Com mais de 67.000 profissionais inscritos ativos e mais de 31.000 estabelecimentos registrados, o CRF-SP conta com a colaboração de 262 funcionários, que realizam atividades internas e/ou externas, e está distribuído em 24 pontos de atendimento presencial (CRF-SP, 2020a).

O CRF-SP também realiza atividades que capacitam o farmacêutico sob aspectos legais, gerenciais e de atendimento à população para que, conseqüentemente, ele exerça eticamente suas funções como profissional da saúde junto à sociedade (CRF-SP, 2019).

Neste contexto, objetiva-se relatar os principais problemas vivenciados pelo CRF-SP no cenário instituído pela COVID-19, as estratégias estabelecidas e as ações adotadas.

METODOLOGIA

Para a elaboração deste relato, definiu-se o período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2020. Dessa forma, foi solicitado aos gestores dos departamentos do CRF-SP relatório digital dos problemas encontrados, estratégias estabelecidas, ações adotadas e atividades desenvolvidas no período pré-determinado. O banco de dados do CRF-SP, que armazena todas as informações relacionadas aos serviços prestados e às ações adotadas e que é fonte para a gestão desta autarquia, subsidiou a elaboração do relatório pelos gestores.

As estratégias estabelecidas, as ações adotadas e as atividades desenvolvidas apresentadas nos respectivos relatórios foram analisadas e agrupadas em quatro categorias, conforme os problemas relatados:

- **categoria 1.** suspensão do atendimento presencial do CRF-SP de 23 de março a 30 de junho de 2020;
- **categoria 2.** necessidade de adequar as condições para o exercício da atividade de fiscalização do CRF-SP frente às medidas de controle da transmissibilidade da COVID-19;
- **categoria 3.** surgimento de um novo problema de saúde pública, sugerindo possível desconhecimento do farmacêutico que poderia impactar no cuidado à saúde da população;
- **categoria 4.** problemas considerados não relevantes no contexto da COVID-19.

As estratégias estabelecidas, as ações adotadas e as atividades desenvolvidas agrupadas na categoria 4 não são foco deste relato, portanto não foram incluídas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No cenário instituído pela COVID-19, um dos problemas vivenciados pelo CRF-SP foi a suspensão do atendimento presencial a partir de 23 de março, em observância ao Decreto estadual nº 64.881/2020 (SÃO PAULO, 2020a). Desde então, o atendimento presencial do CRF-SP ao público foi retomado gradativamente, sendo que, no município de São Paulo, retornou em 01 de julho de 2020. O Quadro 1 apresenta a estratégia estabelecida e as ações adotadas frente a esse problema.

Quadro 1 – Estratégia estabelecida e ações adotadas pelo CRF-SP frente à suspensão do seu atendimento presencial de 23 de março a 30 de junho de 2020.

ESTRATÉGIA ESTABELECIDA
Ampliação dos atendimentos por meio eletrônico.
Ampliação dos atendimentos por meio eletrônico.
Ações adotadas
Alteração do cronograma de serviços a serem disponibilizados na Central de atendimento eletrônico (e-CAT), sistema de serviços <i>on-line</i> do CRF-SP.
Criação de 3 novas funcionalidades na e-CAT: 1. solicitação de múltipla responsabilidade técnica; 2. solicitação de restituição de valores; 3.alteração de vínculo empregatício.
Permissão de solicitação por e-mail de serviços que não puderam ser disponibilizados na e-CAT.
Publicação da Portaria nº 13/2020 (CRF-SP, 2020b), que temporariamente possibilita, exclusivamente por meio eletrônico, a comunicação de ausência dos farmacêuticos responsáveis técnicos ou substitutos no mesmo dia em que necessitam se afastar das atividades nos estabelecimentos farmacêuticos.

Fonte: Autores, 2020.

Mediante a estratégia estabelecida, constatou-se que foram realizados 29.880 protocolos de forma não presencial, sendo 84, 3% via e-CAT. Tendo em vista que até então não havia ocorrido a suspensão do atendimento presencial do CRF-SP, não foi possível realizar um estudo comparativo com anos anteriores. Porém, observou-se que a e-CAT contribuiu nos atendimentos, indo também ao encontro dos objetivos estratégicos do CRF-SP de proporcionar aos usuários acessibilidade, agilidade e facilidade nestes serviços.

Outro problema vivenciado pelo CRF-SP foi a necessidade de adequar as condições para o exercício da atividade de fiscalização frente às medidas de controle da transmissibilidade da COVID-19. Desta forma, foram estabelecidas duas estratégias e adotadas cinco ações, apresentadas no Quadro 2.

Constatou-se que nas inspeções executadas pela equipe de farmacêuticos fiscais do CRF-SP, foram detectadas 3.829 não conformidades em relação à adoção de medidas de prevenção da COVID-19 e 73 relacionadas aos testes rápidos. Além disso, foram realizadas 2.808 orientações, sendo que 65, 7% referiam-se à adoção de medidas preventivas, 32, 8% a orientações gerais acerca da COVID-19 e 1, 5% aos testes rápidos.

Outra constatação foi que, corroborando com os achados nas inspeções, a Ouvidoria do CRF-SP recebeu 410 manifestações válidas relacionadas à COVID-19 e, destas, 66, 1% trataram-se de denúncia, sendo que 41, 7% referiam-se a aglomerações e falta de equipamento de proteção individual (EPI). Pode-se destacar ainda denúncias relativas à produção irregular de álcool em gel,

Quadro 2 – Estratégias estabelecidas e ações adotadas pelo CRF-SP mediante à necessidade de adequar as condições para o exercício da atividade de fiscalização frente às medidas de controle da transmissibilidade da covid-19.

ESTRATÉGIAS ESTABELECIDAS
Desenvolvimento de atividades de fiscalização por meio eletrônico e contato telefônico e retomada gradual da fiscalização <i>in loco</i> adequada às particularidades da covid-19.
AÇÕES ADOTADAS
Reorganização da equipe de farmacêuticos fiscais do CRF-SP para realização de atividades internas.
Implementação de contato por meio eletrônico ou telefônico com todas as empresas denunciadas e profissionais envolvidos, oportunamente alertando sobre a necessidade da adoção das cautelas para redução da transmissibilidade da covid-19, em consonância com o Decreto Federal nº 10.282/2020 (BRASIL, 2020).
Estabelecimento de um plano de ação para retomada das atividades de fiscalização <i>in loco</i> com segurança frente à transmissibilidade da covid-19.
Elaboração de <i>check-list</i> a ser utilizado durante a fiscalização para que os fiscais pudessem observar as medidas necessárias para prevenção da transmissibilidade da covid-19.
Elaboração de uma <u>Ficha de Fiscalização do Exercício das Atividades Farmacêuticas</u> específica para os testes rápidos para covid-19 em farmácias, tendo em vista a publicação da RDC da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 377/2020 (ANVISA, 2020).

Fonte: Autores, 2020.

à propaganda e divulgação de medicamento ou terapia para COVID-19 sem evidência científica e à comercialização irregular de hidroxiclороquina.

Foi possível constatar também que o CRF-SP criou dois canais de notificação em seu sítio eletrônico para acompanhar a falta de EPI e o afastamento do farmacêutico devido à suspeita ou confirmação de COVID-19. Em parceria com o Sindicato dos Farmacêuticos no Estado de São Paulo e o Sindicato do Comércio Varejista de Produtos Farmacêuticos do Estado de São Paulo, publicou diretrizes para a criação de planos de contingenciamento da COVID-19 em estabelecimentos não pertencentes a redes de farmácias. Ainda, o CRF-SP obteve o comprometimento, por parte das empresas representadas pela Associação Brasileira de Redes de

Farmácias e Drogarias, em atender as recomendações da OMS e do Ministério da Saúde, em priorizar a disponibilização de EPI aos farmacêuticos e demais colaboradores e realizar todos os esforços para efetuar a aquisição dos produtos. Além disso, o CRF-SP passou a integrar a mesa técnica da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo para discussão e acompanhamento da evolução da pandemia de COVID-19 em conjunto com sindicatos e órgãos de classes (SÃO PAULO, 2020b).

Sendo a COVID-19 um novo problema de saúde pública, sugerindo possível desconhecimento do farmacêutico que poderia impactar no cuidado à saúde da população, o CRF-SP estabeleceu a estratégia e adotou as ações apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Estratégia estabelecida e ações adotadas pelo CRF-SP mediante um novo problema de saúde pública, sugerindo possível desconhecimento do farmacêutico que poderia impactar no cuidado à saúde da população.

ESTRATÉGIA ESTABELECIDA
Disponibilização de informações e orientações para subsidiar tecnicamente o farmacêutico.
AÇÕES ADOTADAS
Realização da capacitação “Farmacêuticos contra o novo coronavírus” de forma presencial e com transmissão ao vivo pela <i>internet</i> e posterior disponibilização na plataforma de educação à distância do CRF-SP (Academia Virtual de Farmácia).
Criação no sítio eletrônico do CRF-SP de uma área exclusiva sobre a covid-19, denominada “ <u>Farmacêuticos contra o coronavírus</u> ” que contempla diversos conteúdos relacionados a essa temática, incluindo também publicações de outras entidades e instituições nacionais e internacionais, bem como entrevistas concedidas pelo CRF-SP veiculadas na imprensa.
Disponibilização na área “ <u>Farmacêuticos contra o coronavírus</u> ” de 23 materiais técnicos e ferramentas para comunicação visual junto à população que abordaram covid-19, medidas de prevenção, uso racional de medicamentos, testes rápidos para covid-19, entre outros assuntos.
Divulgação de informações relacionadas à pandemia de covid-19 na <u>Revista do Farmacêutico</u> - edição nº 138 (NERI, 2020) e nas redes sociais em que o CRF-SP está inserido.
Realização, no canal do CRF-SP no <i>YouTube</i> , de 19 <i>webinars</i> com profissionais do setor farmacêutico e de outras áreas relacionadas aos temas debatidos, que abordaram, principalmente, a atuação do farmacêutico na covid-19 nos diversos segmentos e o uso racional de medicamentos.
Disponibilização, no canal do CRF-SP no <i>YouTube</i> , de oito vídeos sobre covid-19, incluindo os publicados na Academia Virtual de Farmácia, com destaque para a capacitação “Testes rápidos sobre covid-19 em farmácias”, criada em decorrência da publicação da RDC da Anvisa nº 377/2020 (ANVISA, 2020).

Fonte: Autores, 2020.

Mediante as ações adotadas, foi possível constatar que 1.941 farmacêuticos participaram das capacitações na Academia Virtual de Farmácia e que os materiais disponibilizados no canal do CRF-SP no *YouTube* relacionados à COVID-19 atingiram mais de 50.000 acessos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível identificar os principais problemas vivenciados pelo CRF-SP no cenário instituído pela COVID-19, as estratégias estabelecidas e as ações adotadas, indicando, no período avaliado, a manutenção das atividades essenciais e o apoio ao farmacêutico frente ao surgimento da COVID-19, considerada um novo problema de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

À Helga Namie Ferreira Murakami, pela contribuição na elaboração do *abstract* e aos gestores e equipes dos Departamentos de Apoio Técnico e Educação Permanente, Atendimento e Registro, Comunicação, Fiscalização e Ouvidoria do CRF-SP.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 377, de 28 de abril de 2020. Autoriza, em caráter temporário e excepcional, a utilização de «testes rápidos» (ensaios imunocromatográficos) para a COVID-19 em farmácias, suspende os efeitos do § 2º do art. 69 e do art. 70 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 81, p. 56, 29 abr. 2020.

BRASIL. Decreto nº 10.282, de 20 de março de 2020. Regulamenta a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para definir os serviços públicos e as atividades

essenciais. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 55-G, p. 1-2, 20 mar. 2020.

____. **Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960.** Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, [1960]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l3820.htm. Acesso em: 30 set. 2020.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Guia para estratificação de risco de suspeitos de COVID-19 e delineamento de cuidado farmacêutico para farmácias comunitárias**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2020a. Disponível em: http://COVID19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/delineamento_versao4.pdf. Acesso em: 30 set. 2020.

____. **Plano de resposta para a farmácias privadas e públicas da atenção primária.** Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2020b. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%20a%20Farm%20da%20APS%20no%20SUS%20\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/Coronav%20a%20Farm%20da%20APS%20no%20SUS%20(1).pdf). Acesso em: 30 set. 2020.

CRF-SP. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Home - CRF-SP - Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo**, 2020a. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/>. Acesso em: 30 set. 2020.

____. Portaria nº 13, de 23 de março de 2020. Institui que os profissionais farmacêuticos que exerçam a responsabilidade técnica ou atuem como substitutos poderão comunicar o afastamento de suas atividades no mesmo dia em que necessitarem se ausentar do estabelecimento, exclusivamente por meio eletrônico <https://ecat.crfsp.org.br/>. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 158, n. 58, p. 101, 25 mar. 2020b.

____. **Relatório de Gestão 2018**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/documentos/transparencia/RelatorioGestao2018.pdf>. Acesso em: 30 set. 2020.

NERI, M.; NASCIMENTO, C.; GONÇALEZ, R. No front da pandemia: explosão de casos de COVID-19 coloca farmacêuticos na linha de frente no combate à doença que transformou radicalmente a rotina de pessoas de todo o planeta. **Revista do Farmacêutico**, São Paulo, n.

138, p. 28-37, jan./abr. 2020. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/stories/revista/rf138/rf138.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2020.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa:** COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID19&Itemid=875. Acesso em: 29 jul. 2020.

SÃO PAULO (Estado). Decreto nº 64.881, de 23 de março

de 2020. Dispõe sobre a quarentena no Estado de São Paulo, no contexto da pandemia do COVID-19 (Novo Coronavírus), e dá providências complementares. **Diário Oficial do Estado de São Paulo:** seção 1, São Paulo, SP, v. 130, n. 57, p. 1, 23 mar. 2020a.

SÃO PAULO (Município). Portaria SMS-G nº 173, de 07 de abril de 2020. Institui Mesa Técnica para discussão e acompanhamento da evolução da epidemia do COVID-19, visando o amplo debate com os conselhos, sindicatos e órgãos de classes. **Diário Oficial da Cidade de São Paulo:** São Paulo, SP, ano 65, n. 70, p. 14, 14 abr. 2020b.

In vitro* evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of ethanolic extracts of *Echinodorus macrophyllus

Avaliação in vitro dos efeitos citotóxico e genotóxico do extrato etanólico de Echinodorus macrophyllus

Daniel M. Machado¹; Maiara R. Salvador¹; Carla S. Machado²; Karen L. Lang¹; Leonardo M. Mendonça^{1*}

1. Federal University of Juiz de Fora, Life Sciences Institute, Department of Pharmacy, Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil.

2. Pitagoras College of Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil.

***Corresponding authors' details:** Leonardo Meneghin Mendonça ORCID: 0000-0001-7351-6356

Federal University of Juiz de Fora, *Campus* Governador Valadares

Av. Dr. Raimundo Monteiro Rezende, 330, Centro – Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil

Phone: +55 (33) 9 8808 – 9106. E-mail: leonardo.mendonca@uff.edu.br

Telephone: +55113067-1484. E-mail: nathalia.silva@crfsp.org.br

Recebido: 11/08/2020; Aceito: 05/03/2021

Citar: Machado, D.M; Salvador, M.R.; Machado, C.S.; Lang, K.L.; Mendonça, L.M. *In vitro* evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of ethanolic extracts of *Echinodorus macrophyllus*. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 12-21, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-2>

ABSTRACT

Echinodorus macrophyllus (Kunth.) Micheli (*E. macrophyllus*) is an aquatic plant belonging to the family Alismataceae, popularly known as chapéu-de-couro. Previous studies have shown that chapecoderins, echinophyllins, and echinolides are present in its chemical composition. Although there is evidence of *E. macrophyllus* having therapeutic properties (especially in the treatment of inflammatory diseases), it is necessary to carry out studies to investigate its safety for therapeutic use. Thus, the aim of this study was to evaluate the cytotoxic and genotoxic effects of ethanolic extracts from *E. macrophyllus* (EEM) leaves on human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). PBMCs were collected from healthy volunteers for use in cytotoxicity (MTT) and genotoxicity (cytokinesis-block micronucleus cytome [CBMN cyt] and comet) assays and treated with concentrations of EEM ranging from 1 to 500 µg/mL. The results of this study did not indicate cytotoxic or genotoxic effects of the EEM for any of the concentrations evaluated. *E. macrophyllus* does not cause significant genetic damage to PBMCs in comet and CBMN assays, suggesting that the plant is safe and does not pose significant risks with regard to general consumption.

Keywords: chapéu-de-couro, CBMN-cyt, comet, DNA damage, mutagenesis

RESUMO

Echinodorus macrophyllus (Kunt.) Micheli (*E. macrophyllus*) é uma planta aquática da família Alismataceae, popularmente conhecida como chapéu-de-couro. Estudos prévios demonstraram que chapecoderinas, equinofilinas e equinólidos são os principais metabólitos presentes na planta, frequentemente associados às suas propriedades biológicas.

Embora haja evidências sobre as propriedades terapêuticas de *E. macrophyllus* (especialmente direcionada ao tratamento de doenças inflamatórias), é necessário a realização de estudos para a investigação do seu uso terapêutico. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos citotóxicos e genotóxicos do extrato etanólico das folhas de *E. macrophyllus* (EEEM) em células mononucleadas do sangue periférico humano (PBMCs). PBMCs foram coletadas de voluntários saudáveis para a utilização no ensaio de citotoxicidade (MTT) e nos ensaios de genotoxicidade (citoma micronúcleo com bloqueio da citocinese – CBMN cyt e cometa), e tratadas com concentrações do EEEM variando entre 1 a 500 µg/mL. Os resultados desse estudo não identificaram efeitos citotóxico ou genotóxico do EEEM em nenhuma das concentrações avaliadas. *E. macrophyllus* não induziu danos genéticos significativos em PBMC nos ensaios do cometa e CBMN cyt, sugerindo que a planta é segura e não apresenta riscos significativos para o consumo em geral.

Palavras-chave: chapéu-de-couro, CBMN-cyt, cometa, dano ao DNA, mutagênese

INTRODUCTION

Echinodorus macrophyllus (Kunth.) Micheli (*E. macrophyllus*) is an aquatic plant belonging to the family Alismataceae, popularly known as chapéu-de-couro (FERNANDES, 2012; NUNES, 2003). Morphologically, *E. macrophyllus* is characterized by petiolate, oval, cordiform, and acute base or acuminate leaves at the apex; it is dark green in color, 20-40 cm in length and 15-35 cm in width in the proximal region, with roughly 11-13 main nervures; it bears white hermaphrodite flowers, numerous and arranged in elongated clusters (LEITE, 2007; SANTOS, 2017).

E. macrophyllus has in its chemical composition chapecoderins A, B, and C echinophyllins and echinolides A and B (KOBAYASHI, 2000; SHIGEMORI, 2002). For other species of the *Echinodorus* genus, previous studies have identified the presence of caffeic acid, diterpenes, alkaloids, flavonoids, and other aromatic derivatives (MANNS, HARTMANN, 1993; SCHNITZLER, 2007; TANAKA, 2000).

The leaves of *E. macrophyllus* are widely used in folk medicine through the preparation of infusions (BARBOSA, 2013). The therapeutic use of the leaves of *E. macrophyllus* and other species of the *Echinodorus* genus is directed at the treatment of inflammatory diseases such as asthma and arthritis.

In addition, studies have shown that *Echinodorus* extracts exhibit diuretic and antioxidant activities, making them potentially useful as auxiliaries in the control of blood pressure (LIMA PRANDO, 2015; PINTO, 2007; ROSA, 2017).

The concern with the safety of natural products has increased with the growing awareness that many plants can be effective for the treatment of diseases. Thus, information about their safety is needed because many plants contain diverse toxic substances for defense against viruses, bacteria, and fungi, which can cause negative effects in the human body (DA COSTA LOPES, 2000; VIDAL, 2010).

The assessment of safety is the main reason for conducting genotoxicity tests on plants. There are a number of reports that plants, their extracts, and the isolated substances derived from them exhibit mutagenic and genotoxic effects, including DNA damage, genetic mutations, and inheritable structural or numerical chromosomal damage, as well as promoting the development of carcinogenic processes (EDZIRI, 2011; GUNES-BAYIR, 2018; SPONCHIADO, 2016; YOUSSEF, ELAMAWI, 2020).

Chemical compounds that exhibit genotoxic effects can be identified in test batteries that include the

comet assay and the cytokinesis-block micronucleus cytome assay (CBMN cyt assay). Once exposed to a toxic substance, genetic material may undergo gene mutations, chromosomal damage, or DNA damage (BASU, 2018; FENECH, 2020; LU, 2017).

The assessment of genotoxicity indicators is important in determining the relationship between the damage caused and the substance to which the organism was exposed (LADEIRA, SMAJDOVA, 2017; MORO, 2013). Although there is evidence that *E. macrophyllus* exhibits therapeutic properties, it is necessary to carry out studies to investigate its safety for therapeutic use. Thus, the aim of this study was to evaluate the cytotoxic and genotoxic effects of ethanolic extracts from *E. macrophyllus* (EEEM) leaves on human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

METHODOLOGY

Plant material and extraction procedure

E. macrophyllus leaves were collected at Sítio Pindorama in Governador Valadares – MG, November 2015. The specimen was identified by Dr. Vinícius Antônio de Oliveira Dittrich and deposited at the Herbarium Leopoldo Krieger (CESJ 70701) at Federal University of Juiz de Fora. The research was authorized by the National System for the Management of Genetic Heritage and Associated Traditional Knowledge (SISGEN; no. A2D9094).

E. macrophyllus leaves were ground in a knife mill to obtain a fine powder. The powder (23.412g) was subjected to maceration at room temperature with ethyl alcohol 95° GL of analytical grade. Every two days the extract obtained was filtered and, after the last maceration, the filtered extract was concentrated using a rotary evaporator at 40° C to obtain the crude extract that was used to carry out the tests (LANG, 2011).

Isolation of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)

The blood samples were collected from adult healthy volunteers, no tobacco users, and were not taking any type of medication. They were informed about the experimental procedures, signed consent form to participate in the study, and all the procedures were approved by the Ethics Committee of the Federal University of Juiz de Fora, protocol number 65620217.8.0000.5147. PBMCs isolation was made by the difference of gradient density Hypaque-1077 (Histopaque®, Sigma–Aldrich-USA) according to manufacturer instructions. After centrifugation (400 × g for 30 minutes at room temperature), PBMCs were found at the plasma/1077 interphase and collected carefully with a Pasteur pipette. After that, the cells were washed in PBS twice (240 × g for 10 minutes at room temperature) and resuspended in RPMI 1640 medium supplemented with 2 mM L-glutamine, phytohemagglutinin (150 µg/mL), penicillin/streptomycin (50 IU/mL and 50 µg/mL, respectively) and 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS). The cell was incubated at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ and used for cytotoxicity and genotoxic assays.

Cytotoxicity assay

The cytotoxicity of the EEEM was evaluated by the 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl) 2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (MOSMANN, 1983), a method for determining cell viability by measuring the mitochondrial dehydrogenase action. This enzyme reduces MTT to water-insoluble blue formazan crystals. PBMCs were counted and plated (1×10⁵ cells/well) in 96-well culture plates and allowed to stabilization at 37°C in a 5% CO₂ atmosphere for 24h. PBMCs were exposed to concentrations ranging from 1 – 500 µg/mL (1 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 25

µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 250 µg/mL, and 500 µg/mL) of EEEM for 24h. A negative control containing only cells in culture medium was also evaluated. After 24h incubation, the MTT solution (5 mg / mL) was added for 4 h at 37° C in a 5% CO₂ atmosphere. The plate was centrifuged at 1500 rpm for 10 min. The medium was removed and replaced by 180 µL of dimethyl sulfoxide (DMSO), followed by mixing to dissolve the formazan crystals. Absorbance was measured at 570 nm after further 4 hours of incubation, when the formazan crystals produced in the MTT reaction were solubilized with DMSO. The result was calculated as a percentage as compared to the negative control (DMSO only).

The alkaline comet assay

The alkaline comet assay was performed to measure DNA damage according to the method described by SINGH (1988) and TICE (2000). PBMCs were exposed to EEEM at concentrations from 15-200µg/mL (15µg/mL, 30µg/mL, 100µg/mL, 150µg/mL, and 200 µg/mL) for 4h, and a negative control. After treatment time, 10 µL aliquot of the cell suspension was mixed with 120 µL of Low Melting Point (LMP) Agarose and added onto the slide previously prepared with standard agarose and kept at 4°C. The slides were exposed to the lysis solution (2, 5M NaCl, 100mM EDTA, 10M Tris, pH 10) at 4°C for 24h. After lysis, the slides were stabilized in an electrophoresis solution (300mM NaOH, 1mM EDTA, pH> 13) for 40 minutes. Finally, electrophoresis was performed for 20 minutes at a voltage of 25V (1V/cm). The slides were stained with ethidium bromide (20µg/mL) examined under fluorescence microscopy, using a 515-560 nm filter and a 590 nm filter barrier, in a 40X objective. One hundred nucleoids were analyzed in each slide and these were classified in 0, 1, 2, 3 and 4 according to the size and intensity of the tail. The damage index (DI) was calculated with the formula: $DI = (1 \times n_1) + (2 \times n_2) + (3 \times n_3) + (4 \times n_4)$, where the n_0 – n_4 represent the number of nucleoids with 0–4 damage level.

Cytokinesis-block micronucleus assay (CBMN-cyt assay)

DNA instability was evaluated using CBMN-cyt according to the method of FENECH (2007). PBMCs were stabilized in culture flasks at 37° C in a 5% CO₂ atmosphere for 24h. Then, PBMCs were exposed to EEEM at concentrations from 25 – 250 µg/mL (25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, and 250 µg/ml). Negative and positive control cultures were incubated simultaneously. As positive control, methyl methanesulfonate [MMS; 150 µg/mL - Sigma Aldrich, 129925] was used. After 20h of the administration of the treatment solutions, PBMCs were exposed to 3 mg/mL cytochalasin B for 28h to block cytokinesis. After 72h, cells cultures were harvested by standard procedures including incubation in hypotonic solution of sodium citrate, fixation with methanol/glacial acetic acid solution (3:1, v/v). After fixation, slides were prepared and stained with acridine orange (40µg/mL) for microscopic analysis. A total of 1000 binucleated (BN) cells was examined for each treatment to identification and scoring of micronuclei (MN), biomarker of chromosome breakage and/or whole chromosome loss, nucleoplasmic bridges (NPBs), biomarker of DNA misrepair and/or telomere end-fusions, and nuclear buds (NBuds), biomarker of elimination of amplified DNA and/or DNA repair complexes. The same slides were used to study the nuclear division index (NDI), by screening 500 cells for each treatment. NDI was calculated by the following formula: $NDI = (M1 + 2 \times M2 + 3 \times M3 + 4 \times M4) / N$, where $M1$ – $M4$ represent the number of cells with 1–4 nuclei, respectively, and N is the number of cells scored.

Statistical analysis

The results presented represent the mean ± standard deviation of three independent experiments ($n = 3$). The data were submitted to analysis of variance

(ANOVA) with Tukey multiple comparison post-test, with the aid of the program GraphPad Prism 5.0. The value of $p < 0.05$ was considered statistically significant for all parameters evaluated.

RESULTS

Cytotoxicity evaluated by MTT assay

In the MTT assay (Figure 1), it was observed that PBMCs exposed for 24 hours to EEEM concentrations below 250 $\mu\text{g/mL}$ did not exhibit cytotoxicity characteristics. At a concentration of 500 $\mu\text{g/mL}$, a decrease in the cell viability of PBMCs was observed, but this decrease was not statistically significant ($p > 0.05$). ANOVA with a Tukey multiple comparison post-test was used to evaluate significance. Tests pertaining to all EEEM concentrations indicated cell viability greater than 70% and did not present a dose-dependent relationship.

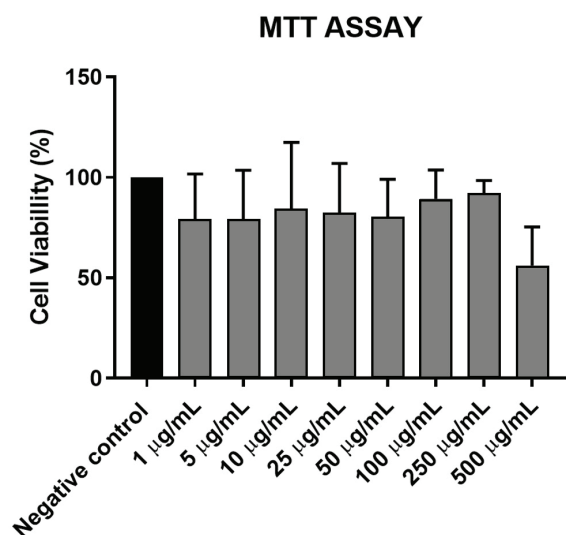


FIGURE 1. Cytotoxic effects of different concentrations of ethanolic extracts from *E. macrophyllus* (EEEM) leaves (1-500 $\mu\text{g/mL}$) on PBMCs after 24 hours of treatment in the MTT assay. Data represent the mean $\pm$ standard deviation (SD) of three independent tests. No significant difference was observed ($p > 0.05$). ANOVA followed by Tukey multiple comparison post-test.

The alkaline comet assay

We also investigated the occurrence of EEEM-induced genotoxicity using the comet assay. None of the concentrations evaluated caused significant DNA damage to the PBMCs. The results of the damage index are shown in Table 1; there was no significant induction on the damage index, nor was there any dose-dependent response ($p > 0.05$). ANOVA with a Tukey multiple comparison post-test was used to evaluate significance.

Table 1 also shows the distribution of the nucleoid classes, with no significant differences between the tested concentrations of EEEM and the negative control.

TABLE 1. Nucleoid damage classes and the damage index (DI) of cells exposed to different concentrations of ethanolic extract from *E. macrophyllus* (EEEM) leaves.

Treatments	Nucleoid Damage Classes					DI
	0	1	2	3	4	
Negative Control	24 $\pm$ 22	29 $\pm$ 10	26 $\pm$ 13	12 $\pm$ 13	9 $\pm$ 8	143 $\pm$ 83
15 $\mu\text{g/mL}$	28 $\pm$ 35	26 $\pm$ 14	24 $\pm$ 16	13 $\pm$ 6	9 $\pm$ 10	149 $\pm$ 86
30 $\mu\text{g/mL}$	16 $\pm$ 25	22 $\pm$ 13	29 $\pm$ 17	18 $\pm$ 12	15 $\pm$ 13	194 $\pm$ 98
100 $\mu\text{g/mL}$	16 $\pm$ 27	24 $\pm$ 4	31 $\pm$ 15	17 $\pm$ 9	12 $\pm$ 8	185 $\pm$ 76
150 $\mu\text{g/mL}$	14 $\pm$ 23	21 $\pm$ 13	30 $\pm$ 9	20 $\pm$ 16	15 $\pm$ 16	201 $\pm$ 99
200 $\mu\text{g/mL}$	12 $\pm$ 21	23 $\pm$ 11	31 $\pm$ 9	19 $\pm$ 12	16 $\pm$ 16	203 $\pm$ 90

Data from the alkaline comet assay after four hours of treatment. Data represent the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. DI: damage index calculated with the formula $DI = (1 \times n_1) + (2 \times n_2) + (3 \times n_3) + (4 \times n_4)$, where the n_0 - n_4 represents the number of nucleoids with a 0-4 damage level. No significant difference was observed ($p > 0.05$). ANOVA followed by Tukey multiple comparison post-test.

Cytokinesis-block micronucleus cytome assay

We observed that in the CBMN cyt assay (Figure 2), EEEM did not significantly increase the frequency of MN, NPB, or NBuds in PBMCs. Although the data might suggest an increased dose-dependency with regard to MN and NPB, no statistically significant difference was observed between the treated groups and the negative control groups ($p > 0.05$). Neither did we observe significant differences in the NDI, reinforcing the lack of cytotoxicity.

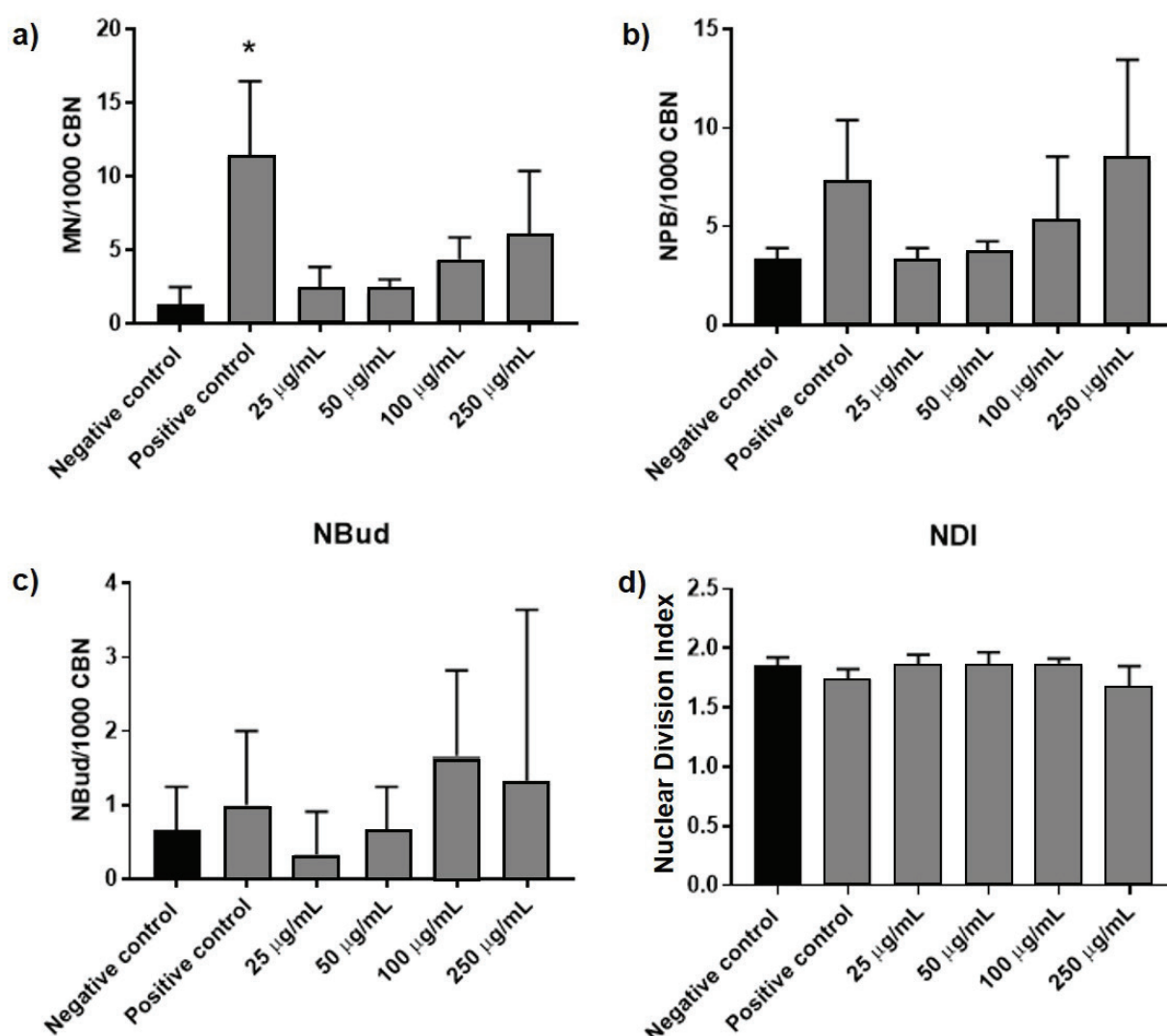


FIGURE 2. Genotoxic evaluation of ethanolic extracts from *w* (EEEM) leaves with cytokinesis-block micronucleus cytome assay. Frequency of (a) micronuclei (MN), (b) nucleoplasmic bridges (NPB), (c) nuclear buds (NBUD), and (d) nuclear division indices (NDI) in PBMCs treated for 48 hours with different EEEM concentrations. Positive control groups were treated with methyl methanesulfonate (MMS) at a concentration of 150 µg/mL. MN, NPB, and NBud analyses of 3000 binucleated cells were conducted for each treatment group. 1500 cells were analyzed per treatment for NDI calculation. The data represent the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments. *These results were significantly different from the negative control ($p < 0.05$), followed by Tukey multiple comparison post-test.

DISCUSSION

E. macrophyllus presents medicinal properties effective against a variety of diseases; the evaluation of its potential cytotoxic and genotoxic effects is therefore important to ensure its safety for therapeutic uses. This study aimed to investigate the genotoxic potential of EEEM with regard to PBMCs. The results obtained in this study did not show any potential genotoxic effects.

According to VAZ (2016), the use of *E. macrophyllus* does not produce the clinical signs of toxicity in Wistar rats, and is therefore considered safe. Studies with other plant species of the genus *Echinodorus*, such as *Echinodorus grandiflorus*, have also shown no indication of significant toxicity (MARQUES, 2017). Despite this, the existing literature on *E. macrophyllus* offers very little information about its toxicity and genotoxicity. Ethnopharmacological information alone is insufficient to ensure the use of medicinal plants is safe (REYES-GARCIA, 2010). Thus, more studies are necessary to establish the safety of using and consuming *E. macrophyllus* (DA COSTA LOPES, 2000).

In this study, we found that EEEM at a concentration of 500 µg/mL caused a potential reduction in cell viability despite this, however, there was no statistical difference when compared with the negative control. Concentrations less than 250 µg/mL showed cell viability greater than 70%, even though no dose-dependent relationship was present. Similar results were observed in an *in vitro* cytotoxicity evaluation using hepatoma cell lines (HEC) and kidney cell lines (HEK); the higher doses of the *E. macrophyllus* aqueous extract were able to inhibit cell growth, although there was no sign of cell death (DA COSTA LOPES, 2000). In an *in vitro* study with J774 cells, no cytotoxic effects of the

aqueous extract of *E. macrophyllus* were observed; however, there was an inhibition of cell growth that occurred when using concentrations of 600 µg/mL (PINTO, 2007). The data obtained in this study compared with that of other studies show that EEEM does not present cytotoxic activity.

The evaluation of the EEEM samples by comet assay also did not reveal significant damage to the DNA of the cells, and there was no dose-dependent relationship. Despite this, we observed that concentrations up to 250 µg/mL caused a potential increase in DNA damage, but without statistical significance. Similar results were obtained in an *in vivo* study using an aqueous extract. The highest dose indicated a low to moderate frequency of DNA lesions in kidney cells, caused by both lyophilized and crude *E. macrophyllus* aqueous extract. In addition, genotoxicity with regard to blood and liver cells was not detectable at lower or highest doses (DA COSTA LOPES, 2000). EEEM was also used in an *in vivo* evaluation conducted by VAZ (2016), and no DNA damage was observed for any concentrations. The results of this study and previous results published in the literature suggest that *E. macrophyllus* does not cause significant DNA damage, especially when used at low concentrations.

HT-29 cells (a type of cancer cell) were exposed to a KPF5, a substance isolated from the Kakadu plum, a fruit native to Australia; exposure to a 0.5 mg/mL treatment resulted in an increase in MN frequency, and treatment with concentrations of 1.0 mg/mL caused a decrease in the nuclear division index (NDI), showing a cytostatic effect. The other biomarkers could not be quantified, since this treatment also decreased the number of binucleated cells (TAN, 2011). Our study showed a different result; EEEM presented a low frequency of micronuclei with a dose-dependent relationship.

There was no significant influence on NDI, suggesting no cytostatic effect. However, the other markers (NPB and NBud) showed a dose-dependent relationship but no statistical difference. These data show that *E. macrophyllus* is not capable of inducing DNA damage but also suggest that high concentrations may interfere with DNA repair.

Other studies that also evaluate mutagenicity potential, such as the AMES test, also did not show a clear induction of mutagenicity when *E. macrophyllus* aqueous extracts were tested with *Salmonella typhimurium* strains TA97a, TA98, TA100, and TA102 (DA COSTA LOPES, 2000). However, VIDAL (2010) observed that a lyophilized extract of *E. macrophyllus* is mutagenic against *Escherichia coli* strains CC103 and CC104 and against the TA98 strain of *Salmonella typhimurium*.

CONCLUSION

The present study has indicated the absence of EEEM cytotoxicity, genotoxicity, and mutagenicity against PBMCs, under evaluated conditions. In conclusion, our study suggests the safety of, and absence of significant risks associated with using and consuming *E. macrophyllus*.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Bioanalytical Laboratory of the Faculty of Pharmacy at the Federal University of Juiz de Fora for their assistance in our analysis. This research was supported by the Pró-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa of the Federal University of Juiz de Fora (PROPESQ-UFJF).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- BARBOSA, U.A.; DOS SANTOS, I.F.; DOS SANTOS, A.M.; DOS SANTOS, D.C.; DA COSTA, G.M. Determination and evaluation of the metals and metalloids in the Chapéu-de-couro (*Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli). **Biological Trace Element Research**, v. 154, n. 3, p. 412-417, 2013. DOI: 10.1007/s12011-013-9730-8
- BASU, A.K. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 2018. DOI: 10.3390/ijms19040970
- DA COSTA LOPES, L.; ALBANO, F.; AUGUSTO TRAVASSOS LARANJA, G.; MARQUES ALVES, L.; FERNANDO MARTINS E SILVA, L.; POUBEL DE SOUZA, G.; DE MAGALHAES ARAUJO, I.; FIRMINO NOGUEIRA-NETO, J.; FELZENSZWALB, I.; KOVARY, K. Toxicological evaluation by in vitro and in vivo assays of an aqueous extract prepared from *Echinodorus macrophyllus* leaves. **Toxicology Letters**, v. 116, n. 3, p. 189-198, 2000. DOI: 10.1016/s0378-4274(00)00220-4
- EDZIRI, H.; MASTOURI, M.; MAHJOUR, A.; ANTHONISSEN, R.; MERTENS, B.; CAMMAERTS, S.; GEVAERT, L.; VERSCHAEVE, L. Toxic and mutagenic properties of extracts from Tunisian traditional medicinal plants investigated by the neutral red uptake, VITOTOX and alkaline comet assays. **South African Journal of Botany**, v. 77, n. 3, p. 703-710, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2011.03.007>
- FENECH, M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. **Nature Protocols**, v. 2, n. 5, p. 1084-1104, 2007. DOI: 10.1038/nprot.2007.77
- FENECH, M. Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome Assay Evolution into a More Comprehensive Method to Measure Chromosomal Instability. **Genes (Basel)**, v. 11, n. 10, p. 2020. DOI: 10.3390/genes11101203
- FERNANDES, D.; VELOZO, L.; ALVES, R.; SIQUEIRA, H.; SILVA, G.; SANTOS, S.; GAYER, C.; COELHO, M. Atividade antinociceptiva do óleo essencial de *Echinodorus macrophyllus* (Kunth.) Micheli (Alismataceae). **Revista Fitos**, v. 7, n. 4, p. 245-251, 2012.
- GUNES-BAYIR, A.; KOCYIGIT, A.; GULER, E.M. In vitro effects of two major phenolic compounds from the family Lamiaceae plants on the human gastric carcinoma cells. **Toxicology and Industrial Health**, v. 34, n. 8, p. 525-539, 2018. DOI: 10.1177/0748233718761698

- KOBAYASHI, J.i.; SEKIGUCHI, M.; SHIMAMOTO, S.; OHSAKI, A. Echinophyllins C–F, New Nitrogen-Containing Clerodane Diterpenoids from *Echinodorus macrophyllus*. **Journal of natural products**, v. 63, n. 11, p. 1576-1579, 2000. DOI: 10.1021/np000355w
- LADEIRA, C.; SMAJDOVA, L. The use of genotoxicity biomarkers in molecular epidemiology: applications in environmental, occupational and dietary studies. **AIMS genetics**, v. 4, n. 3, p. 166-191, 2017. DOI: 10.3934/genet.2017.3.166
- LANG, K.L.; DA ROSA GUIMARAES, T.; ROCHA MACHADO, V.; ZIMMERMANN, L.A.; SILVA, I.T.; TEIXEIRA, M.R.; DURAN, F.J.; PALERMO, J.A.; SIMOES, C.M.; CARO, M.S.; SCHENKEL, E.P. New cytotoxic cucurbitacins from *Wilbrandia ebracteata* Cogn. **Planta medica**, v. 77, n. 14, p. 1648-1651, 2011. DOI: 10.1055/s-0030-1270962
- LEITE, J.P.V.; PIMENTA, D.S.; GOMES, R.S.D.L.; DANTAS-BARROS, A.M. Contribuição ao estudo farmacobotânico da *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (chapéu-de-couro) - Alismataceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 242-248, 2007.
- LIMA PRANDO, T.B.; BARBOZA, L.N.; GASPAROTTO, F.M.; ARAUJO VDE, O.; SLGNOR TIRLONI, C.A.; DE SOUZA, L.M.; LOURENCO, E.L.; GASPAROTTO JUNIOR, A. Ethnopharmacological investigation of the diuretic and hemodynamic properties of native species of the Brazilian biodiversity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, n. p. 369-378, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2015.08.029
- LU, Y.; LIU, Y.; YANG, C. Evaluating In Vitro DNA Damage Using Comet Assay. **Journal of visualized experiments**, v. n. 128, p. 2017. DOI: 10.3791/56450
- MANN, D.; HARTMANN, R. Echinodol: A New Cembrene Derivative from *Echinodorus grandiflorus*. **Planta medica**, v. 59, n. 5, p. 465-466, 1993.
- MARQUES, A.M.; PROVANCE, D.W., Jr.; KAPLAN, M.A.C.; FIGUEIREDO, M.R. *Echinodorus grandiflorus*: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 109, n. Pt 2, p. 1032-1047, 2017. DOI: 10.1016/j.fct.2017.03.026
- MORO, A.M.; CHARAO, M.F.; BRUCKER, N.; DURGANTE, J.; BAIERLE, M.; BUBOLS, G.; GOETHEL, G.; FRACASSO, R.; NASCIMENTO, S.; BULCAO, R.; GAUER, B.; BARTH, A.; BOCHI, G.; MORESCO, R.; GIODA, A.; SALVADOR, M.; FARSKY, S.; GARCIA, S.C. Genotoxicity and oxidative stress in gasoline station attendants. **Mutation Research**, v. 754, n. 1-2, p. 63-70, 2013. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.04.008
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983. DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4
- NUNES, G.P.; SILVA, M.F.; RESENDE, U.M.; MAXIMO, J. Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no Centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, n. 2, p. 83-92, 2003.
- PINTO, A.C.; REGO, G.C.; SIQUEIRA, A.M.; CARDOSO, C.C.; REIS, P.A.; MARQUES, E.A.; COELHO, M.G.; DE CARVALHO SABINO, K.C. Immunosuppressive effects of *Echinodorus macrophyllus* aqueous extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 435-439, 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2006.11.022
- REYES-GARCIA, V. The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions. **Journal of ethnobiology and ethnomedicine**, v. 6, n. p. 32, 2010. DOI: 10.1186/1746-4269-6-32
- ROSA, S.I.G.; RIOS-SANTOS, F.; BALOGUN, S.O.; DE ALMEIDA, D.A.T.; DAMAZO, A.S.; DA CRUZ, T.C.D.; PAVAN, E.; BARBOSA, R.D.S.; ALVIM, T.D.C.; SOARES, I.M.; ASCENCIO, S.D.; MACHO, A.; MARTINS, D.T.O. Hydroethanolic extract from *Echinodorus scaber* Rataj leaves inhibits inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 203, n. p. 191-199, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2017.03.025
- SANTOS, R.R.; FONSECA, F.S.A.; FONSECA, R.S.; MARTINS, E.R. Fenologia e quimiodiversidade do 'Chapéu-de-couro' (*Echinodorus grandiflorus* e *Echinodorus macrophyllus*). **Caderno de Ciências Agrárias**, v. 9, n. 3, p. 115-118, 2017.
- SCHNITZLER, M.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Trans-Aconitic acid, glucosylflavones and hydroxycinnamoyltartaric acids from the leaves of *Echinodorus grandiflorus* ssp. *aureus*, a Brazilian medicinal plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 149-154, 2007.

SHIGEMORI, H.; SHIMAMOTO, S.; SEKIGUCHI, M.; OHSAKI, A.; KOBAYASHI, J. Echinodolides A and B, new cembrane diterpenoids with an eight-membered lactone ring from the leaves of *Echinodorus macrophyllus*. **Journal of natural products**, v. 65, n. 1, p. 82-84, 2002. DOI: 10.1021/np0104119

SINGH, N.P.; MCCOY, M.T.; TICE, R.R.; SCHNEIDER, E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. **Experimental Cell Research**, v. 175, n. 1, p. 184-191, 1988. DOI: 10.1016/0014-4827(88)90265-0

SPONCHIADO, G.; ADAM, M.L.; SILVA, C.D.; SOLEY, B.S.; DE MELLO-SAMPAYO, C.; CABRINI, D.A.; CORRER, C.J.; OTUKI, M.F. Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 178, n. p. 289-296, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.026

TAN, A.C.; KONCZAK, I.; RAMZAN, I.; ZABARAS, D.; SZE, D.M. Potential antioxidant, antiinflammatory, and proapoptotic anticancer activities of Kakadu plum and Illawarra plum polyphenolic fractions. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 7, p. 1074-1084, 2011. DOI: 10.1080/01635581.2011.596646

TANAKA, C.M.A. **Constituintes químicos de cinco espécies de *Echinodorus* e avaliação do beta-pineno como substrato para obtenção de quirons mais elaborados**. 2000. (Doutorado) - Instituto de Química,

Universidade de Campinas, Campinas. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/248996>. Acesso em: 17/07/2020.

TICE, R.R.; AGURELL, E.; ANDERSON, D.; BURLINSON, B.; HARTMANN, A.; KOBAYASHI, H.; MIYAMAE, Y.; ROJAS, E.; RYU, J.C.; SASAKI, Y.F. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 35, n. 3, p. 206-221, 2000. DOI: 10.1002/(sici)1098-2280(2000)35:3<206::aid-em8>3.0.co;2-j

VAZ, M.S.; VAZ DA SILVA, M.S.; OLIVEIRA, R.J.; DA SILVA MOTA, J.; BRAIT, D.R.; DE CARVALHO, L.N.; VANI, J.M.; BERNO, C.R.; ARAUJO, F.H.; DE BARROS, M.E. Evaluation of the toxicokinetics and apoptotic potential of ethanol extract from *Echinodorus macrophyllus* leaves in vivo. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 82, n. p. 32-38, 2016. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.10.017

VIDAL, L.S.; ALVES, A.M.; KUSTER, R.M.; LAGE, C.; LEITAO, A.C. Genotoxicity and mutagenicity of *Echinodorus macrophyllus* (chapeu-de-couro) extracts. **Genetics and Molecular Biology**, v. 33, n. 3, p. 549-557, 2010. DOI: 10.1590/S1415-47572010005000060

YOUSSEF, M.S.; ELAMAWI, R.M. Evaluation of phytotoxicity, cytotoxicity, and genotoxicity of ZnO nanoparticles in *Vicia faba*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 16, p. 18972-18984, 2020. DOI: 10.1007/s11356-018-3250-1

Práticas de descartes de medicamentos: resultados preliminares no Vale do Jequitinhonha, MG, Brasil

Drug disposal practices: preliminary results in Vale do Jequitinhonha, MG, Brazil

Milene A. Fernandes¹; Bruno B. Godoi²; Ruth S. Cardoso¹; Gladistone S. Ferreira¹; Emerson C. Bodevan³; Lorena U. Araújo^{1*}; Delba F. Santos²

1. Departamento de Farmácia. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de Diamantina. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

3. Departamento de Matemática e Estatística. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente: Lorena Ulhoa Araújo. ORCID: 0000-0002-9016-5890.

Departamento de Farmácia, UFVJM. Campus JK

Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5.000, Alto da Jacuba, Diamantina, MG, CEP 39100-000

Telefone: +55 (38) 3532-1249. E-mail: lorena.ulhoa@ufvjm.edu.br

Recebido: 28/09/2020; Aceito: 20/01/2021

Citar: Fernandes, M.A.¹; Godoi, B.B.²; Cardoso, R.S.¹; Ferreira, G.S.¹; Bodevan, E.C.³; Araújo, L.U.^{1*}; Santos, D.F. Práticas de descartes de medicamentos: resultados preliminares no Vale do Jequitinhonha, MG, Brasil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 22-33, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-3>

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi investigar as formas de descarte de medicamentos por residentes em município do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. Foi realizado um estudo transversal, tipo inquérito populacional domiciliar, com amostra aleatória de 382 moradores, por meio de um questionário de elaboração própria, com as seguintes variáveis: sociodemográficas, condições de saúde, medicamentos em uso e acesso ao serviço de saúde e ao medicamento. Os participantes eram predominantemente do sexo feminino (73, 6%), autodeclarados pardos (59, 4%), com baixa escolaridade (40, 8% ensino fundamental incompleto), casados ou moravam com companheiro (51%), com boa saúde (61%), não tabagistas (70, 9%) e que não praticavam atividade física regular (53, 1%). Quando questionados sobre o acesso ao serviço de saúde, 91, 9% e 91, 4% residiam a menos de cinco quilômetros da unidade básica de saúde e da farmácia básica, respectivamente. Em relação à última consulta médica, 40, 8% a realizaram no último mês. Sobre o destino das sobras de medicamentos, 64, 1% jogam no lixo doméstico e 17, 3% descartavam os vencidos no vaso sanitário. Conclui-se que há uma prática inadequada de descarte de medicamentos. Nessa perspectiva é reconhecida a importância de um programa de gestão sobre as práticas adequadas de descarte. Assim, estratégias para o aprimoramento das relações entre as unidades de saúde da rede de atenção devem ser desenvolvidas na tentativa da destinação segura dos medicamentos e da conscientização pela proteção do meio ambiente.

Palavras-chave: Descarte de medicamentos; Medicamentos vencidos; Saúde pública; Vigilância sanitária.

ABSTRACT

The objective of this work was to investigate the ways of disposing of medicines by residents in the municipality of Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brazil. A cross-sectional study was carried out, like a household population survey, with a random sample of 382 residents, using a self-made questionnaire, with the following variables: socio-demographic, health conditions, medications in use and access to the health service and the medicine. The participants were predominantly female (73.6%), self-declared brown (59.4%), with low education (40.8% incomplete elementary school), married or living with a partner (51.0%), in good health (61.0%), non-smokers (70.9%) and who did not practice regular physical activity (53.1%). When asked about access to health services, 91.9% and 91.4% lived less than five kilometers from the basic health unit and the basic pharmacy, respectively. In relation to the last medical consultation, 40.8% had done it in the last month. Regarding the destination of the remnants of medicines, 64.1% throw them in the domestic garbage and 17.3% did discard the losers in the toilet. It was concluded that there was an inadequate practice of drug disposal. From this perspective, the importance of a management program on appropriate disposal practices is recognized. Thus, strategies for improving relations between health units in the care network must be developed in an attempt to safely dispose of medicines and raise awareness for protecting the environment.

Keywords: Disposal of medicines; Expired medicines; Public health; Sanitary surveillance.

INTRODUÇÃO

Os cuidados em saúde, incluindo os medicamentos prescritos e os isentos de prescrição, representam uma proporção do orçamento global da saúde e por várias razões, os pacientes não usam os medicamentos dispensados pela farmácia (BEKKER, 2018; BEKKER, 2019).

Como resultado, é difícil estimar com precisão a extensão e os custos dos medicamentos não utilizados e vencidos. Estimativas sugerem que cerca de cinco bilhões dólares e 300 milhões de euros são desperdiçados anualmente com o descarte de medicamento nos Estados Unidos da América e no Reino Unido, respectivamente. Esses números indicam que recursos financeiros são desperdiçados, o que destaca a necessidade de implementação de intervenções que reduzam o desperdício de medicamentos (BEKKER, 2019).

Os dados da literatura sugerem que o descarte inadequado de medicamentos é um problema global e com possibilidade de contaminação ambiental. É

importante lembrar que estes medicamentos são descartados em vários momentos, como durante a terapia, meses depois ou mesmo após a morte (BEKKER, 2019; PAUT KUSTURICA, 2017). Pesquisas sobre práticas de descartes foram realizadas em vários locais do mundo, e segundo Tong (2011) e Paut Kusturica (2017; 2020) existe associação do descarte adequado com a conscientização e o comportamento ambiental. Os medicamentos são uma classe de poluentes que se tornaram uma séria ameaça no ambiente aquático nas últimas três décadas (GURUGE, 2019; LI, 2019; Alnahas 2020).

No entanto, em muitos países a coleta organizada de medicamentos não utilizados e vencidos são implementadas em locais pré-designados, como em farmácias e centros de saúde, a fim de proteger a saúde pública e o meio ambiente (VOGLER, 2014; VELLINGA, 2014; BASHAAR, 2017; MANOCHA, 2020).

No Brasil, atualmente o gerenciamento do descarte de medicamentos é um tópico

importante (OLIVEIRA 2019). Em 2020, este tema ganhou relevância para todos os atores envolvidos na cadeia farmacêutica por meio do Decreto nº 12.338 que implementou a logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, orientado pela Política Nacional de Resíduos Sólidos (BRASIL, 2020).

Na perspectiva de que o uso do medicamento pode estar relacionado com um bom planejamento do cuidado para o descarte correto, é fundamental conhecer as características gerais da população, pois estas características estão associadas à educação em saúde (GUIBU, 2017). Segundo Câmara (2012) este conhecimento é importante para estimular a tomada de decisões, tanto individual quanto coletiva, buscando melhorar as condições de saúde e do meio ambiente.

Os medicamentos descartados pelo consumidor, a sustentabilidade e a preservação do meio ambiente são temas relevantes para a população brasileira. Por isso, estudar o descarte dos medicamentos em um município do Vale do Jequitinhonha poderá contribuir para a efetivação de ações para o retorno dos medicamentos e embalagens para o destino correto. Portanto, o objetivo desta pesquisa foi obter informações sobre as práticas de descarte de medicamentos não utilizados e vencidos por residentes em Presidente Kubitschek, MG, Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo, tipo inquérito populacional domiciliar, realizado no período de 20 de maio a 10 de junho de 2019, feito por meio de entrevistas a famílias do município de Presidente Kubitschek, no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, que tinham estoque de medicamentos em casa.

Considerando uma prevalência de 50% de estoque de medicamentos na população (desconhecimento da real prevalência no Vale do Jequitinhonha/ $p = 0,50$), a amostra foi calculada tendo como referência a zona urbana, totalizando 382 entrevistas domiciliares (erro aceitável de 5% e nível de confiança de 95% para uma amostra infinita). Para este cálculo, foram utilizados números do censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2019), que mostraram um total aproximado de 3.002 pessoas e este município faz parte do Consórcio Intermunicipal de Saúde do Alto Jequitinhonha, Diamantina, Minas Gerais.

Os domicílios foram selecionados por amostragem hierárquica. Primeiramente estratificou-se proporcionalmente por setor censitário os domicílios urbanos, usando-se de referência definida pelo IBGE (IBGE, 2019). Para o cálculo da amostra os critérios de inclusão foram as famílias com um representante com ≥ 18 anos de idade, que possuíam medicamentos no domicílio e aceitaram participar da entrevista. As variáveis analisadas foram: sexo (feminino ou masculino); cor da pele (amarela, branca, indígena, parda ou preto); escolaridade (nunca estudou, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto ou superior completo); estado conjugal (casado ou mora com o companheiro, solteiro ou sem companheiro, separado ou viúvo); saúde (autoavaliação) (boa, regular ou ruim); tabagismo (sim, ex-tabagista ou não); atividade física (sim ou não); distância da residência à unidade básica de saúde (UBS) (≤ 5 Km ou 5–10 Km); distância da residência à farmácia básica (≤ 5 Km ou 5–10 Km); última consulta médica (< 1 , 1-3, 3-12 ou > 12 meses); consumo de medicamentos no último ano (sim ou não); origem do medicamento (farmácia do SUS ou farmácia popular); medicamentos, cosméticos ou produtos de limpeza vencidos eram jogados

no lixo doméstico (sim ou não); medicamentos vencidos eram levados para a farmácia (sim ou não); medicamentos vencidos eram jogados no vaso sanitário (sim ou não); hábito de doar medicamentos para amigos e vizinhos (sim ou não); e se liam a bula (sim ou não). Os medicamentos utilizados foram classificados em grupos e subgrupos de acordo com a Classificação Anatômico Terapêutico Química (ATC) (WHO, 2020). A distância do serviço de saúde foi estabelecida de acordo com Law (2011; 2013).

Os dados foram coletados por 12 entrevistadores treinados em estudo piloto para a validação da coleta, empregando um questionário estruturado, com perguntas abertas e fechadas, de elaboração própria. Nos domicílios com mais de um indivíduo tomando medicamento foi realizado apenas um questionário, sendo o indivíduo selecionado por sorteio, utilizando-se uma tabela de números aleatórios. Os entrevistadores foram orientados para solicitar a apresentação da prescrição médica e dos medicamentos utilizados e armazenados em domicílio.

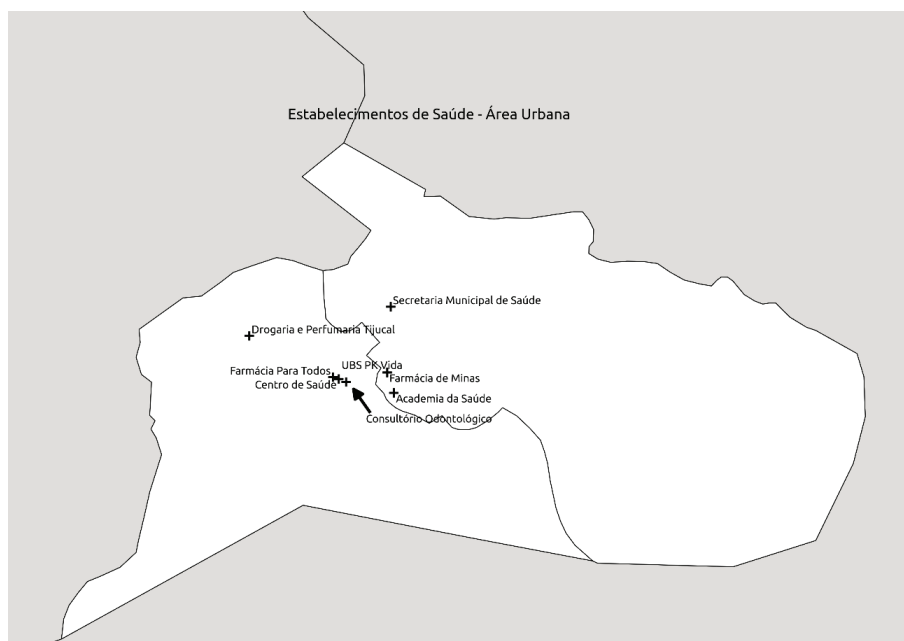
Para análise dos dados foi utilizado o software R (version 3.3.0) e Microsoft Office Excel 2007, sendo que os dados foram apresentados em figuras e tabelas, considerando-se os valores relativos e absolutos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) (Parecer nº 2.955.835) e seguiu a Resolução número 466/12, do Conselho Nacional de Saúde; a população participante foi informada da finalidade do estudo, sendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A Rede de Atenção à Saúde (RAS) do município de Presidente Kubitschek é composta por oito unidades, sendo três privadas e cinco públicas (Figura 1).

Figure 1: Circumstance of intoxications from 1999 to 2017.



Data extracted from SINITOX: National System of Toxic-Pharmacological Information
(Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas).

Foram entrevistados 382 pessoas, com predominância do sexo feminino (73, 6%). A maioria dos entrevistados se autodeclararam pardos (59, 4%). Observou-se entre os entrevistados que 40, 8% deles possuíam o ensino fundamental incompleto e 51, 0% eram casados ou moravam com o companheiro. Quando foi investigada a auto avaliação da saúde, 61, 0% informaram ter boa saúde e 70, 9% nunca fumaram. Mais da metade dos entrevistados relatou que não faziam atividade física regular (Tabela 1).

Dos 941 medicamentos relatados pelos entrevistados, foi possível identificar que as classes de medicamentos predominantes foram o Sistema Nervoso (39, 4%), Sistema Cardiovascular (35, 3%) e o Trato Alimentar e Metabolismo (10, 0%). Dentre a classe do Sistema Nervoso, os medicamentos mais citados foram dipirona, paracetamol e clonazepam. Para os medicamentos que atuam no Sistema Cardiovascular a losartana foi de 25, 3% e no Trato Alimentar e Metabolismo, cloridrato de metformina foi 36, 2% (Tabela 2).

A grande maioria dos entrevistados referiu residir a menos de cinco quilômetros (Km) da UBS (91, 9%) e da farmácia básica (91, 4%). Com relação à última consulta médica, 40, 8% informaram ter feito a última consulta em até um mês antes da data da entrevista e 94, 0% afirmaram ter tomado algum medicamento no último ano (Tabela 3).

Ao analisar os dados sobre a origem dos medicamentos foi verificado que 57, 1% dos entrevistados relataram a obtenção por meio da Farmácia de Minas. Observou-se que 64, 1% descartaram no lixo doméstico os medicamentos, cosméticos ou produtos de limpeza vencidos. No que se refere ao destino final da farmácia para os medicamentos vencidos foi de apenas 14, 9%. Com relação aos medicamentos vencidos, a prática de descarte foi de 17, 3% no vaso sanitário. Quanto à doação de medicamentos, 46, 6% dos entrevistados afirmaram realizar esta prática e 61, 8% declararam ler a bula (Tabela 4).

Tabela 1: Características sociodemográficas e condições de saúde dos entrevistados. Presidente Kubitschek, MG, Brasil, 2019 (n=382).

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	281	73, 6
Masculino	101	26, 4
Cor da pele		
Amarela	3	0, 8
Branco	87	22, 8
Indígena	2	0, 5
Parda	227	59, 4
Preto	63	16, 5
Escolaridade		
Nunca Estudou	4	1, 0
Fundamental Incompleto	156	40, 8
Fundamental Completo	11	2, 9
Médio Incompleto	62	16, 2
Médio Completo	80	20, 9
Superior Incompleto	18	4, 7
Superior Completo	51	13, 4
Estado Conjugal		
Casado(a) ou mora com companheiro(a)	195	51, 0
Solteiro(a) ou sem companheiro(a)	133	34, 8
Separado(a)	26	6, 8
Viúvo(a)	28	7, 3
Saúde (autoavaliação)		
Boa	233	61, 0
Regular	118	30, 9
Ruim	31	8, 1
Tabagismo		
Sim	68	17, 8
Ex-tabagista	43	11, 3
Não	271	70, 9
Atividade Física		
Sim	179	46, 9
Não	203	53, 1

Tabela 2: Distribuição dos medicamentos utilizados pelos entrevistados de acordo com os grupos e subgrupos da classificação ATC. Presidente Kubitschek, MG, Brasil, 2019 (n=382).

Grupos Terapêuticos	Código ATC	N	%
Sistema Nervoso	N	371	39,4
Dipirona	N02BB02	109	29,4
Paracetamol	N02BE01	104	28,0
Clonazepam	N03AE01	16	4,3
Outros	-	142	38,3
Sistema Cardiovascular	C	332	35,3
Losartana	C09CA01	84	25,3
Hidroclorotiazida	C03AA03	58	17,5
Sinvastatina	C10AA01	25	7,5
Outros	-	165	49,7
Trato Alimentar e Metabolismo	A	94	10,0
Cloridrato de Metformina	A10BA02	34	36,2
Insulina Humana Regular	A10AB01	11	11,7
Omeprazol	A02BC01	12	12,8
Outros	-	37	39,4
Sistema Musculoesquelético	M	45	4,8
Ibuprofeno	M01AE01	29	64,4
Meloxicam	M01AC06	3	6,7
Naproxeno	M01AE02	4	8,9
Outros	-	9	20,0
Preparações Hormonais para Uso Sistêmico	H	28	3,0
Levotiroxina sódica	H03AA01	24	85,7
Propiltiouracil	H03BA02	1	3,6
Prednisona	H02AB07	3	10,7
Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	B	19	2,0
Varfarina	B01AA03	4	21,1
Ácido acetilsalicílico	B01AC06	11	57,9
Outros	-	4	21,1
Sistema Respiratório	R	18	1,9
Maleato de dexclorfeniramina	R06AB02	5	27,8
Sulfato de salbutamol	R03AC02	5	27,8
Outros	-	8	44,4
Anti-infecciosos para Uso Sistêmico	J	15	1,6
Amoxicilina	J01CA04	6	40,0
Outros	-	9	60,0
Outras Classes	-	19	2,0
TOTAL		941	100,0

Tabela 3: Distribuição das características dos entrevistados segundo a distância percorrida entre a residência e a farmácia básica e unidade básica de saúde, realização da última consulta e uso de medicamentos. Presidente Kubitschek, MG, Brasil, 2019 (n=382).

Características	N	%
Distância da residência a unidade básica de saúde (Km)		
≤ 5	351	91,9
5-10	31	8,1
Distância da residência à farmácia básica (Km)		
≤ 5	349	91,4
5-10	33	8,6
Última consulta médica (mês)		
< 1	156	40,8
1-3	118	30,9
3-12	98	25,7
>12	10	2,6
Tomou medicamento (último ano)		
Sim	359	94,0
Não	23	6,0

Tabela 4: Comportamento dos entrevistados segundo o destino dado aos medicamentos que sobram e vencidos, e o conhecimento sobre a forma correta de descarte de medicamentos. Presidente Kubitschek, MG, Brasil, 2019 (n=382).

Variáveis	N	%
Origem dos medicamentos		
Farmácia SUS	218	57,1
Farmácia Popular	164	42,9
Medicamentos, cosméticos ou produtos de limpeza vencidos são jogados no lixo doméstico		
Sim	245	64,1
Não	137	35,9
Medicamentos vencidos são levados para a farmácia		
Sim	57	14,9
Não	325	85,1
Medicamentos vencidos são jogados no vaso sanitário		
Sim	66	17,3
Não	316	82,7
Hábito de doar medicamentos para amigos e vizinhos		
Sim	178	46,6
Não	204	53,4
Lê a bula		
Sim	236	61,8
Não	146	38,2

DISCUSSÃO

Este trabalho observou que os entrevistados residiam em um município com unidades da rede de atenção à saúde. Um aspecto relevante desta pesquisa foi à presença de lacunas na organização dos serviços para o descarte dos medicamentos de forma integrada às ações de saúde dentro da rede de atenção. Estes achados reforçam os resultados de Kinrys (2018) e Makki (2019) de que todos os setores do sistema de saúde precisam estar envolvidos neste processo para orientar a comunidade sobre as práticas adequadas de descarte de medicamentos.

Neste estudo as mulheres representaram a maior parte dos entrevistados e a baixa escolaridade foi predominante. Estes resultados se assemelham ao de Fernandes (2020) que mostraram que as mulheres se preocupam mais com a saúde, e portanto, participam mais das pesquisas. Somando a isso, o estudo de Pereira (2012) enfatizou que os sujeitos de baixa escolaridade se dispõem à apresentação da prescrição médica. Tong (2011) e Paut Kusturica (2017) mostraram que a população carece de conhecimento sobre o descarte adequado dos medicamentos e como os métodos inadequados podem afetar o meio ambiente. Em outro estudo, Lima (2020) argumentam sobre o impacto da comunicação de risco a população realizada pelos órgãos sanitários sobre o descarte incorreto de medicamentos. No Brasil, duas revisões mostraram que há lacunas de estratégias e ferramentas educativas sobre o risco do descarte incorreto de medicamentos (Oliveira 2019; Constantino 2020). No entanto, a implementação da nova norma de logística reversa de medicamentos será um desafio para a gestão da vigilância sanitária dos municípios e todos os atores envolvidos na dispensação de medicamentos.

Neste estudo sobre descarte de medicamentos, como já dito anteriormente, a baixa escolaridade foi uma característica da população estudada. A revisão

de literatura realizada por Alnahas (2020) enfatizou a necessidade de uma compreensão mais profunda do problema para contribuir no planejamento de ações que motivem as pessoas ao descarte correto de medicamentos.

A entrevista abordou aspectos da população como a condição de saúde, tabagismo e atividade física. Observou-se em destaque a autoavaliação da saúde considerada como boa, resultado semelhante ao estudo realizado por Guibu (2017). A população de estudo apresentou 70, 9% de não fumantes, resultado semelhante ao do estudo realizado em Belo Horizonte (LOPES, 2014). Interessante constatar que menos da metade dos entrevistados declararam realizar atividade física, semelhante às frequências de Florianópolis e São Paulo que foram de 47, 1% e 30, 4%, respectivamente (GUIBU, 2017). Considerando a revisão da literatura realizada e as lacunas encontradas, os autores acreditam que o tabagismo e a atividade física são temas que devem ser mais explorados no âmbito do descarte correto de medicamentos.

Observou-se neste estudo, no que concernem as classes de medicamentos, que a maioria relatou ter diferentes medicamentos no domicílio. Fato encontrado também em estudo sobre o descarte de medicamentos realizado por Bekker (2018). A prática inadequada de descarte é confirmada por estudos recentes de Guruge (2019) e Li (2019) que relataram a presença de amoxicilina, ibuprofeno, diclofenaco e diazepam no meio ambiente. Os hormônios estrogênicos são considerados uma das classes com mais publicações a cerca da avaliação geral de risco e mecanismo de ação no meio ambiente (KUSTER, ADLER, 2014).

O impacto e a gravidade do descarte incorreto de diferentes classes de medicamentos no meio ambiente são diferentes. Alnahas (2020) estudaram

48 artigos de 34 países e concluíram que este tema perpassa por perspectivas sociais, regulatórias e éticas. Além disso, estes autores recomendaram o acompanhamento do ciclo de vida dos medicamentos para orientar o desenvolvimento de diretrizes para práticas de descarte adequadas. Nesse sentido, no Brasil, a implementação da logística reversa para os medicamentos é um marco importante, pois ela prevê a coleta, o transporte, o tratamento e a destinação correta, e o compartilhamento dos custos com o varejo farmacêutico. Valor este agregado em normas para agrotóxicos, pilhas e baterias, pneus, óleos lubrificantes, lâmpadas fluorescentes e produtos eletroeletrônicos e componentes.

Quanto aos resultados, na perspectiva dos entrevistados, sobre a acessibilidade geográfica às unidades de saúde, mais de um quarto declararam residir a menos de cinco quilômetros, achado reportado por Cruz (2017). No local de estudo, há acesso às unidades da RAS, portanto, as ações de educação em saúde para o descarte correto podem ser organizadas. Segundo Law (2011) e Penchansky e Thomas (1981) a acessibilidade geográfica garante o acesso facilitado aos serviços de saúde. Lembrando que, de acordo com Fenech (2013) e Sasu (2012), os motivos mais comuns para a população não devolver os medicamentos que sobram ou vencidos às farmácias ou em outros locais do serviço de saúde é falta de informação e de conscientização sobre a existência de esquemas de coleta.

Os entrevistados relataram que os medicamentos foram obtidos nos setores público e privado. Estudos mostram que a maioria das famílias mantém medicamentos no domicílio para fins diversos, incluindo uso emergencial e tratamento de doenças crônicas ou agudas (WONDIMU, 2015; TOMAS, 2017). No estudo realizado por Silva (2020) o estoque de medicamentos no domicílio é uma prática comum e pode ser facilitado pela automedicação.

Achados nesta pesquisa, sobre o destino dos medicamentos vencidos, se destacou o descarte no lixo doméstico, resultado superior aos de Zorpas (2018); Shaaban (2018) e Paut Kusturica (2020). Silva (2020) destacam sobre a importância do uso racional de medicamentos, trabalho conjunto para promover o descarte consciente de resíduos farmacêuticos de acordo com normas ambientais. Dessa forma, espera-se que com o novo Decreto mudanças de postura frente a esse tema venha ocorrer no município estudado.

Outro resultado importante foi à prática de não levar o medicamento para a farmácia, diferente dos estudos conduzidos por Rogowska (2019) e Bettington (2018) que verificaram que a população utilizou a farmácia para descartar os medicamentos. Cabe lembrar que na revisão de literatura de Constantino (2020) no cenário internacional, existem alguns programas de recolhimento e descarte correto de medicamentos, tal como: *"Take-back Program"* desenvolvido e executado na Nova Zelândia, Gana, Estados Unidos, Irlanda, e Suécia. No Brasil, há experiência de empresa que atua de forma efetiva por meio de um Programa Descarte Consciente, com adesão de grandes redes de drogaria e farmácia e de indústrias farmacêuticas, em 22 estados (CFF, 2020).

Cerca de 17, 2% dos participantes relataram a prática de descarte de medicamentos vencidos no vaso sanitário. Um estudo de Fernandes (2020), no Brasil, relatou em 21, 8%, outro na Malásia foi de 2, 9% (ARIFFIN, ZAKILI, 2019) e na Sérvia foi de 27, 0% (PAUT KUSTURICA, 2020). Segundo Kahsay (2020) as famílias descartam os medicamentos no vaso sanitário para evitar o acidente infantil e a contaminação ambiental. Os mesmos autores recomendam o uso da incineração em alta temperatura como método mais adequado para o descarte, o que requer um método inicial organizado de coleta e classificação.

Merece destaque neste estudo a doação de 46, 6% de medicamento para amigos e vizinhos. Este resultado é condizente com a literatura, porém em uma percentagem maior que o encontrado por Fernandes (2020) de 0, 2% e por Makki (2019) de 5, 03%. Espera-se que com a nova regulamentação, novas estratégias de promoção da saúde se justifiquem baseadas em evidências de que esta prática está associada à polifarmácia e comorbidade crônica (ELLIS, MULLAN, 2009).

Na presente investigação, foi observado que os entrevistados consultaram a bula para a busca de informações sobre medicamentos, resultado semelhante ao encontrado por Dal Pizzol (2019) com faixa de (60 a 95%). É importante ressaltar que para a população o hábito de verificar a bula é para obter informações sobre indicação, possíveis efeitos adversos e dosagem (KOO, 2003; RAYNOR, 2007). Todavia, Alnahas (2020) afirmam sobre a importância de informações completas nas embalagens dos medicamentos, sobre as práticas adequadas de descarte, como contribuição para a conscientização da população.

A excessiva produção, prescrição e consumo de fármacos tem levado a um grande volume de medicamentos vencidos, com impactos deletérios multifacetados, especialmente ao meio ambiente. Vale ressaltar que a questão dos medicamentos vencidos é um problema inter-relacionado, sendo contribuído por todas as partes envolvidas no processo de produção e consumo de fármacos.

Nosso estudo fornece evidências para aumentar a conscientização sobre as oportunidades de descarte correto dos medicamentos. Nesse sentido, propõe uma discussão mais ampla envolvendo a implementação do Decreto no âmbito da vigilância sanitária e dos responsáveis pela cadeia do medicamento. Sendo assim, há necessidade das empresas farma-

cêuticas se responsabilizarem pelo ciclo de vida do medicamento e a possibilidade da agência sanitária federal regulamentar mudanças para a inserção de instruções sobre as práticas de descarte adequado nas embalagem e bula. Além disso, é preciso mencionar a participação do estabelecimento comercial farmacêutico para implantar programas de devolução de medicamentos, enfatizando o papel significativo do farmacêutico comunitário na promoção do uso racional e das boas práticas de descarte.

As limitações deste estudo foram o uso de dados autorreferidos, que podem estar sujeitos aos vieses de memória, embora os entrevistados tenham sido amostrados de forma representativa. Os estudos transversais não permitem inferir causalidade, uma vez que não consideram a variável tempo em sua análise, entretanto, fornecem informações relevantes que podem nortear estudos longitudinais.

CONCLUSÃO

O estudo indica que a população estudada descarta de forma incorreta os medicamentos, embora tenham acesso geográfico ao serviço de saúde. Nesse sentido, se faz necessário, uma ampla discussão no município, com os setores envolvidos na cadeia do medicamento, para elaborar ações que contribuam para implementar a nova norma de logística reversa. Desta forma, será possível a implantação de programas de educação em saúde como instrumento de conscientização desta população sobre os riscos ambientais de práticas inseguras de descarte.

REFERÊNCIAS

ALNAHAS, F.; YEBOAH, P.; FLIEDEL, L.; ABDIN, A.Y.; ALHARETH, K. Expired medication: societal, regulatory and ethical aspects of a wasted opportunity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 3, p. 787, 2020.

ARIFFIN, M.; ZAKILI, T.S.T. Household pharmaceutical waste disposal in selangor, malaysia—policy, public perception, and current practices. **Environmental Management**, v. 64, n. 4, p. 509–519, 2019.

BASHAAR, M.; THAWANI, V.; HASSALI, M.A.; SALEEM, F. Disposal practices of unused and expired pharmaceuticals among general public in Kabul. **BMC Public Health**, v. 17, n. 45, 2017.

BEKKER, C.L.; VAN DEN BEMT, B.J.F.; EGBERTS, A.C.G.; BOUVY, M.L.; GARDARSDOTTIR, H. Patient and medication factors associated with preventable medication waste and possibilities for redispensing. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 3, p. 704–711, 2018.

BEKKER, C.L.; GARDARSDOTTIR, H.; EGBERTS, A.C.G.; MOLENAAR, H.A.; BOUVY, M.L.; VAN DEN BEMT, B.J.F.; HÖVELS, A.M. What does it cost to redispense unused medications in the pharmacy? A micro-costing study. **BMC Health Services Research**, v. 19, n. 243, 2019.

BETTINGTON, E.; SPINKS, J.; KELLY, F.; WHEELER, A.J. Returning unwanted medicines to pharmacies: prescribing to reduce waste. **Australian Prescriber**, v. 41, n. 3, p. 78–81, 2018.

BRASIL. Atos do Poder Executivo. Decreto nº 10.388, de 5 de junho de 2020. Regulamenta o § 1º do caput do art. 33 da Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010, e institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, de uso humano, industrializados e manipulados, e de suas embalagens após o descarte pelos consumidores. Diário Oficial da União, 05 de junho de 2020.

CÂMARA, A.M.C.S.; MELO, V.L.C.; GOMES, M.G.P.; PENA, B.C.; SILVA, A.P.; OLIVEIRA, K.M.; MORAES, A.P.S.; COELHO, G.R.; VICTORINO, L.R. Percepção do processo saúde-doença: significados e valores da educação em saúde. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 36, n. 1, p. 40–50, 2012.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Notícias Gerais. Decreto de logística reversa é publicado e BHS celebra 500 toneladas de medicamentos já coletados. [Internet]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5821>. Acesso em 18 dez 2020.

CONSTANTINO, V.M.; FREGONESI, B.M.; TONANI, K.A.A.;

ZAGUI, G.S.; TONINATO, A.P.C.; NONOSE, E.R.S.; FABRIZ, L.A.; SEGURA-MUÑOZ, S.I. Storage and disposal of pharmaceuticals at home: a systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 585–594, 2020.

CRUZ, M.J.B.; AZEVEDO, A.B.; CRUZ, H.L.; BODEVAN, E.C.; ARAÚJO, L.U.; SANTOS, D.F. Drug disposal for municipalities in the Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 5, n. 1, p. 84–90, 2017.

DAL PIZZOL, T.S.; MORAES, C.G.; ARRAIS, P.S.D.; BERTOLDI, A.D.; RAMOS, L.R.; FARIAS, M.R.; OLIVEIRA, M.A.; TAVARES, N.U.L.; LUIZA, V.L.; MENGUE, S.S. Medicine package inserts from the users' perspective: are they read and understood? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. E190009, 2019.

ELLIS, J.; MULLAN, J. Prescription medication borrowing and sharing - risk factors and management. **Australian Family Physician**, v. 38, n. 10, p. 816–819, 2009.

FENECH, C.; ROCK, L.; NOLAN, K.; MORRISSEY, A. Attitudes towards the use and disposal of unused medications in two European Countries. **Waste Management**, v. 33, n. 2, p. 259–261, 2013.

FERNANDES, M.R.; FIGUEIREDO, R.C.; SILVA, L.G.; ROCHA, R.S.; BALDONI, A.O. Storage and disposal of expired medicines in home pharmacies: emerging public health problems. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, n. eAO5066, 2020.

GUIBU, I.A.; MORAES, J.C.; GUERRA, A.A.; COSTA, E.A.; ACÚRCIO, F.A.; COSTA, K.S.; KARNIKOWSKI, M.G.O.; SOEIRO, O.M.; LEITE, S.N.; ÁLVARES, J. Main characteristics of patients of primary health care services in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 2, p. 1s-13s, 2017.

GURUGE, K.S.; GOSWAMI, P.; TANOUE, R.; NOMIYAMA, K.; WIJESEKARA, R.G.S.; DHARMARATNE, T.S. First nationwide investigation and environmental risk assessment of 72 pharmaceuticals and personal care products from Sri Lankan surface waterways. **Science of The Total Environment**, v. 690, p. 683–695, 2019.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Geociências. [Internet]. Disponível em: http://downloads.ibge.gov.br/downloads_geociencias.htm. Acesso em: 12 fev 2019.

KAHSAY, H.; AHMEDIN, M.; KEBEDE, B.; GEBREZIHAR, K.; ARAYA, H.; TESFAY, D. Assessment of knowledge, attitude, and disposal practice of unused and expired pharmaceuticals in community of Adigrat City, Northern Ethiopia. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2, p. 1–11, 2020.

KINRYS, G.; GOLD, A.K.; WORTHINGTON, J.J.; NIERENBERG, A.A. Medication disposal practices: increasing patient and clinician education on safe methods. **The Journal of International Medical Research**, v. 46, n. 3, p. 927–939, 2018.

KOO, M.M.; KRASS, I.; ASLANI, P. Factors influencing consumer use of written drug information. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 37, n. 2, p. 259–267, 2003.

KÜSTER, A.; ADLER, N. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, v. 369, n. 1656, p. 20130587, 2014.

LAW, M.R.; DIJKSTRA, A.; DOUILLARD, J.A.; MORGAN, S.G. Geographic accessibility of community pharmacies in Ontario. **Health Policy**, v. 6, n. 3, p. 36–46, 2011.

LAW MR, HEARD D, FISHER J, DOUILLARD, J.; MUZIKA, G.; SKETRIS, I.S. The geographic accessibility of pharmacies in Nova Scotia. **Canadian Pharmacists Journal**, v. 146, n. 1, p. 39–46, 2013.

LI, Y.; ZHANG, S.; ZHANG, W.; XIONG, W.; YE, Q.; HOU, X.; WANG, C.; WANG, P. Life cycle assessment of advanced wastewater treatment processes: involving 126 pharmaceuticals and personal care products in life cycle inventory. **Journal of Environmental Management**, v. 238, p. 442–450, 2019.

LIMA, M.L.; LUÍS, S.; POGGIO, L.; ARAGONÉS, J.I.; COURTIER, A.; ROIG B.; CALAS-BLANCHARD, C. The importance of household pharmaceutical products disposal and its risk management: example from Southwestern Europe. **Waste Management**, v. 104, p. 139–147, 2020.

LOPES, A.C.S.; TOLEDO, M.T.T.; CÂMARA, A.M.C.S.; MENZEL, H.J.K.; SANTOS, L.C. Condições de saúde e aconselhamento sobre alimentação e atividade física na Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte-MG.

Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 23, n. 3, p. 475–486, 2014.

MAKKI, M.; HASSALI, M.A.; AWAISU, A.; HASHMI, F. The prevalence of unused medications in homes. **Pharmacy**, n. 7, v. 2, p. 61, 2019.

MANOCHA, S.; SURANAGI, U.D.; SAH, R.K.; CHANDANE, R.D.; KULHARE, S.; GOYAL, N.; TANWAR, K. Current disposal practices of unused and expired medicines among general public in Delhi and National Capital Region, India. **Current Drug Safety**, v. 15, n. 1, p. 13–19, 2020.

OLIVEIRA, N.R.; LACERDA, P.S.B.; KLIGERMAN, D.C.; OLIVEIRA, J.L.M. Review of national and international legal and regulatory mechanisms on the management of drugs and the residues thereof. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 8, p. 2939–2950, 2019.

PAUT KUSTURICA, M.; GOLOCORBIN-KON, S.; OSTOJIC, T.; KRESOJA, M.; MILOVIC, M.; HORVAT, O.; DUGANDZIJA, T.; DAVIDOVAC, N.; VASIC, A.; TOMAS, A. Consumer willingness to pay for a pharmaceutical disposal program in Serbia: a double hurdle modeling approach. **Waste Management**, v. 104, p. 246–253, 2020.

PAUT KUSTURICA, M.; TOMAS, A.; SABO, A. Disposal of unused drugs: knowledge and behavior among people around the world. **Reviews of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 240, p. 71–104, 2017.

PENCHANSKY, R.; THOMAS, J.W. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. **Medical Care**, v. 19, n. 2, p. 127–140, 1981.

PEREIRA, V.O.M.; ACURCIO, F.A.; GUERRA, A.A.; SILVA, G.D.; CHERCHIGLIA, M.L. Perfil de utilização de medicamentos por indivíduos com hipertensão arterial e diabetes mellitus em municípios da Rede Farmácia de Minas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 8, p. 1546–1558, 2012.

RAYNOR, D.K.; BLENKINSOPP, A.; KNAPP, P.; GRIME, J.; NICOLSON, D.J.; POLLOCK, K.; DORER, G.; GILBODY, S.; DICKINSON, D.; MAULE, A.J.; SPOOR, P. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. **Health Technology Assessment**, v. 11, n. 5, 2007.

ROGOWSKA, J.; ZIMMERMANN, A.; MUSZYŃSKA, A.; RATAJCZYK, W.; WOLSKA, L. Pharmaceutical household waste practices: preliminary findings from a case study in Poland. **Environmental Management**, v. 64, p. 97–106, 2019.

SASU, S.; KÜMMERER, K.; KRANERT, M. Assessment of pharmaceutical waste management at selected hospitals and homes in Ghana. **Waste Management & Research**, v. 30, n. 6, p. 625–630, 2012.

SHAABAN, H.; ALGHAMDI, H.; ALHAMED, N.; ALZIADI, A.; MOSTAFA, A. Environmental contamination by pharmaceutical waste : assessing patterns of disposing unwanted medications and investigating the factors influencing personal disposal choices. **Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Research**, v. 1, n. 1, p. 003, 2018.

SILVA, G.S.; FERREIRA, J.P.A.; NEVES, L.; CAMARGO, L.A.; CUNHA, B.P.; RIVELLO, B.G.; ÁVILA, R.I. Analysis of pharmaceutical waste received in educational practices towards the promotion of conscious disposal of unused or expired medicines in Goiás state, Brazil. **Vigilância Sanitária em Debate**, v.8, n. 1, p. 22–30, 2020.

TOMAS, A.; PAUT KUSTURICA, M.; TOMIĆ, Z.; HORVAT, O.; KOPRIVICA, D.D.; BUKUMIRIĆ, D.; SABO, A. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 39, n. 3, p. 507–513, 2017.

TONG, A.Y.; PEAKE, B.M.; BRAUND, R. Disposal practices for unused medications around the world. **Environment International**, v. 37, n. 1, p. 292–298, 2011.

VELLINGA, A.; CORMICAN, S.; DRISCOLL, J.; FUREY, M.; O’SULLIVAN, M.; CORMICAN, M. Public practice regarding disposal of unused medicines in Ireland. **The Science of the Total Environment**, v. 478, p. 98–102, 2014.

VOGLER, S.; LEOPOLD, C.; ZUIDBERG, C.; HABL, C. Medicines discarded in household garbage: analysis of a pharmaceutical waste sample in Vienna. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 7, n. 6, 2014.

WHO Collaborating Center for Drug Statistic Methodology. ATC/DDD Index 2020 [Internet]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso: 06 jan 2020.

WONDIMU A, MOLLA F, DEMEKE B, ETICHA, T.; ASSEN, A.; ABRHA, S.; MELKAM, W. Household storage of medicines and associated factors in Tigray Region, Northern Ethiopia. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p.e0135650, 2015.

ZORPAS, A.A.; DIMITRIOU, M.; VOUKKALI, I. Disposal of household pharmaceuticals in insular communities: social attitude, behaviour evaluation and prevention activities. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 25, n. 27, p. 26725–26735, 2018.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Nada a declarar.

Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir

Influence of excipients on the flow properties and dissolution of compounding capsules of acyclovir

Karina L. Romano¹; Kamila C. Silva²; Whocely V. de Castro^{2,3}; Ana J. P. S. Gomes^{1,2*}

1. Programa de Pós-Graduação em Cosmetologia e Manipulação Farmacêutica – Farmácia Magistral, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

2. Curso de Farmácia, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

***Autor de correspondência:** Ana Julia Pereira Santinho Gomes. ORCID: 0000-0003-4563-2194

Laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico (Sala 103-E). Campus Centro-Oeste, Universidade Federal de São João del-Rei

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400, Chanadour, 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil

Telefone: 55 37988452410. E-mail: ajpsant@ufsj.edu.br

Recebido: 15/08/2020; Aceito: 12/02/2021

Citar: Romano, K.L.; Silva, K.C.; Castro, W.V.; Gomes, A.J.P.S. Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 34-50, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-4>

RESUMO

O aciclovir (ACV) é usado no tratamento de doenças infecciosas causadas pelo vírus do herpes. Sua elevada coesividade dificulta o encapsulamento e compromete a qualidade final do produto manipulado. O objetivo deste trabalho foi selecionar excipientes capazes de melhorar as propriedades de fluxo do ACV em relação à preparação de cápsulas manipuladas contendo 400 mg do insumo farmacêutico ativo (IFA) e garantir a taxa de dissolução preconizada. Oito misturas de excipientes (A – H) constituídas distintamente por dióxido de silício coloidal (DSC), amidoglicolato de sódio, talco farmacêutico, hidroxipropil celulose e celulose microcristalina (MCC) foram avaliadas quanto à fluxibilidade, onde quatro delas (A, B, C e E) foram selecionadas para compor as formulações de cápsulas por exibirem os menores valores referentes ao Fator de Hausner e ao índice de Carr. O doseamento do ACV exibiu teor de pureza de 99,3%. Embora todas as formulações tenham sido aprovadas nos critérios de determinação de peso, somente as cápsulas contendo ACV e mistura E (DSC:MCC) alcançaram a taxa de dissolução especificada. Isto indica que a associação de tais excipientes proporcionou porosidade apropriada às partículas de ACV através da redução da coesão interparticular, fato que favoreceu a penetração de água na mistura pulveréa empacotada. Por fim, sugere-se que a produção de cápsulas manipuladas contendo ACV 400 mg seja realizada usando invólucros de tamanho N°00 com aproximadamente 190 mg de DSC e MCC (2,5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, proporcionar uniformidade de peso adequada e alcançar a taxa de dissolução desejada com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva.

Palavras-chave: Aciclovir; herpes vírus; excipientes; propriedades de pós; dissolução; farmácia magistral

ABSTRACT

Acyclovir (ACV) is used to treat infectious diseases caused by the herpes virus. Its high cohesiveness makes encapsulation difficult and compromises the final quality of the compounded product. The aim of this work was to select excipients capable of improving the flow properties of ACV in relation to the preparation of compounded capsules with 400 mg of the active pharmaceutical ingredient (API) and to guarantee the recommended dissolution rate. Eight blends of excipients (A – H) distinctly composed of colloidal silicon dioxide (DSC), sodium starch glycolate, purified talc, hydroxypropyl cellulose and microcrystalline cellulose (MCC) were evaluated for flowability, where four of them (A, B, C and E) were selected to compose the capsule formulations because they exhibit the lowest values referring to the Hausner Factor and the Carr index. The ACV assay showed purity content of 99.3%. Although all formulations have approved the weight determination criteria, only capsules containing ACV and E blend (DSC:MCC) achieved the specified dissolution rate. This indicates that the association of such excipients provided appropriate porosity to the ACV particles through the reduction of interparticulate cohesion, a fact that favored the penetration of water in the packaged powder blend. Finally, it is suggested that the production of compounded capsules containing ACV 400 mg be carried out employing capsule shells of size N°00 with approximately 190 mg of DSC and MCC (2.5:97.5) in order to aid the flow of the API, provide adequate weight uniformity and achieve the desired dissolution rate to promote an effective antiviral therapy.

Keywords: Acyclovir; herpes virus; excipients; powder properties; dissolution; compounding pharmacies.

INTRODUÇÃO

O aciclovir (ACV) é um fármaco antiviral amplamente utilizado no tratamento e profilaxia de doenças infecciosas, iniciais ou recorrentes, que incluem herpes genital e orofacial, catapora e ceratite herpética provocadas pelo vírus do herpes simplex (PAUL *et al.*, 2013; SHIN *et al.*, 2019). É indicado também para o tratamento agudo de herpes zoster (HZ), amplamente incidente em indivíduos com idade acima de 50 anos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou que fazem uso de medicamentos imunossupressores ou quimioterápicos (SAGUIL *et al.*, 2017; KOSHY *et al.*, 2018; USAMI *et al.*, 2016).

A meia-vida curta do ACV, de aproximadamente 2,5 horas, requer a administração frequente de elevadas doses para obtenção de eficácia terapêutica. Isto porque sua absorção oral ocorre por um mecanismo de difusão passiva lento, variável e incompleto, exibindo concentrações plasmáticas em $2,0 \pm 0,5$ horas com biodisponibilidade média compreendida

entre 20 a 26,7% em humanos. Além disto, após a administração de múltiplas doses, concentrações de equilíbrio (*steady-state*) são alcançadas entre 1 e 2 dias (SHIN *et al.*, 2019; ARNAL *et al.*, 2008).

No caso específico do tratamento do HZ preconiza-se a dose oral de 800 mg de ACV cinco vezes ao dia por um período de 7 a 10 dias (GARCÍA-GONZÁLEZ, ROSAS-CARRASCO, 2017). Este protocolo terapêutico pode reduzir a extensão e a severidade da fase aguda da doença, desde que adotado logo no início do surgimento dos primeiros sinais de rash cutâneo, caracterizado por manchas avermelhadas precedidas por febre, dor e coceira (HOSHI *et al.*, 2017; KOSHY *et al.*, 2018).

Entretanto, os custos relacionados à farmacoterapia oral usando antivirais como o ACV impactam em um ônus socioeconômico significativo para o paciente (USAMI *et al.*, 2016; FAN *et al.*, 2018). Isto pode contribuir para a não conclusão do

tratamento e favorecer casos de resistência ao fármaco comprometendo ainda mais a qualidade de vida do indivíduo (PIRET, BOIVIN, 2016; CORAZZA *et al.*, 2015), que poderá sofrer com dores agudas, neuralgia pós-herpética e complicações visuais, neurológicas ou viscerais (SAGUIL *et al.*, 2017).

Como alternativa, tratamentos utilizando formulações preparadas em farmácias de manipulação possuem um menor custo além de possibilitar a individualização das doses dependendo das condições fisiopatológicas do paciente (CORAZZA *et al.*, 2015; DUMOFF, 2018; SILVA *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, estudos sobre qualidade, segurança e eficácia de medicamentos manipulados têm embasado discussões a respeito do desempenho biofarmacêutico e farmacoterapêutico destes produtos (CORAZZA *et al.*, 2015; SCHELLEKENS *et al.*, 2017). É essencial a todo estabelecimento magistral assegurar a qualidade de seu portfólio de produtos de modo a garantir a eficácia terapêutica e minimizar os riscos para o paciente (SILVA *et al.*, 2018; NEUMANN *et al.*, 2017).

Neste contexto, a preparação de cápsulas magistrais contendo ACV é um desafio devido a restrições de escoamento em função da elevada coesividade do pó. Desta forma, os diferentes adjuvantes farmacêuticos utilizados nestas formulações devem ser cuidadosamente selecionados de modo a proporcionar uma boa fluidez do material e a garantir o desempenho biofarmacotécnico esperado (AULTON, TAYLOR, 2016).

A importância dos adjuvantes farmacêuticos na composição de medicamentos tem sido destacada, pois favorecem o procedimento de preparação, conferem o volume desejado e ampliam a estabilidade da formulação (NARANG *et al.*, 2017;

DARJI *et al.*, 2018). Assim, agentes ativadores de fluxo, desintegrantes, molhantes, diluentes, entre outros, exercem papéis fundamentais na otimização da biodisponibilidade oral de fármacos (HOAG, 2017).

Com base no exposto, este trabalho teve como objetivo selecionar excipientes capazes de melhorar as propriedades de fluxo do ACV em relação à preparação de cápsulas manipuladas contendo 400 mg do fármaco e de garantir a taxa de dissolução preconizada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

O aciclovir (ACV) lote 17D20-B050-017724 (Pharma Nostra, Anápolis, GO, Brasil) com teor de água igual a 4,9% foi utilizado neste estudo. O amidoglicolato de sódio (AGS) lote ASG01/12112 foi adquirido da empresa Henrifarma (São Paulo, SP, Brasil). A celulose microcristalina (MCC) lote 150310-S foi obtida da empresa da Impex (Novo Hamburgo, RS, Brasil). O dióxido de silício coloidal (DSC) lote 800888 foi obtido da Genix (Anápolis, GO, Brasil). A cápsula gelatinosa dura N°00 incolor lote 16C22-B047-003684 foi comprada da SM Empreendimentos Farmacêuticos (Embu das Artes, SP, Brasil). A hidroxipropil celulose (HPC) lote 176586 foi adquirida da Ashland Specialty Ingredients (Wilmington, DE, EUA). O talco grau farmacêutico (TF) lote 1501040185 foi obtido da Pharma Nostra (Anápolis, GO, Brasil). O ácido acético glacial 99,7%, padrão analítico (P.A.), lote 28781-B foi adquirido da Alphatec (Curitiba, PR, Brasil). O ácido clorídrico 37%, P.A., lote 20621 foi obtido da Neon (Suzano, SP, Brasil). O ácido perclórico 70%, P.A., lote 0804022 foi obtido da Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil). As soluções de ácido clorídrico 0,1 mol/L e de ácido perclórico 0,1 mol/L SV foram preparadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira – FB 6 (BRASIL, 2019a).

A água purificada foi proveniente do sistema por osmose reversa Gehaka® modelo OS10LXE (São Paulo, SP, Brasil). Os comprimidos genéricos contendo 400 mg de ACV lote BR100158 (Merck® S.A., Rio de Janeiro, RJ, Brasil) com prazo de validade de junho de 2020 foram adquiridos de drogaria localizada na cidade de Divinópolis, MG.

Doseamento do aciclovir

A determinação do teor do ACV no insumo farmacêutico ativo (IFA) foi feita por titulação em meio não aquoso conforme descrito na FB 6 (BRASIL, 2019b). Em resumo, dissolveram-se 150 mg da amostra em 60 mL de ácido acético glacial, titulou-se com ácido perclórico 0,1 M SV com fator de correção igual a 1,153896 (BRASIL, 2019a) e determinou-se o ponto final potenciométricamente utilizando um medidor de pH microprocessado Tecnozon® modelo MPA-210 (Piracicaba, SP, Brasil) configurado para medição em milivolts (mV) e equipado com eletrodo de cloreto de prata. O experimento foi realizado em triplicata, efetuando-se adicionalmente um ensaio em branco para aplicação das correções necessárias. Os dados obtidos foram plotados usando o Microsoft® Excel versão 2016, a partir dos quais foram aplicados os cálculos para obtenção da segunda derivada e determinação precisa do volume gasto de titulante em mililitros.

Composição dos excipientes

Foram preparadas oito (08) misturas constituídas por excipientes em diferentes porcentagens, em massa/massa, dos seguintes adjuvantes: dióxido de silício coloidal (DSC) como ativador de fluxo, amidoglicolato de sódio (AGS) como desintegrante, talco grau farmacêutico (TF) como deslizante e dois polímeros derivados de celulose, hidroxipropil celulose (HPC) e celulose microcristalina (MCC), como diluentes comumente disponíveis em

farmácias magistrais (Tabela 1). Por se tratarem de excipientes preparados para uso posterior, foram empregadas concentrações acima das usuais (ROWE *et al.*, 2012), com subseqüentes diluições ao serem homogeneizados com o fármaco dando origem ao preenchimento das cápsulas.

Tabela 1 – Composição percentual das misturas de excipientes propostas para a preparação de cápsulas contendo aciclovir.

Mistura pulvêrea	Substância adjuvante (% m/m)				
	DSC	AGS	TF	HPC	MCC
A	2,5	-	-	97,5	-
B	2,5	18,0	-	79,5	-
C	2,5	-	20,0	77,5	-
D	2,5	18,0	20,0	59,5	-
E	2,5	-	-	-	97,5
F	2,5	18,0	-	-	79,5
G	2,5	-	20,0	-	77,5
H	2,5	18,0	20,0	-	59,5

Legenda: DSC = dióxido de silício coloidal; AGS = amidoglicolato de sódio; TF = talco farmacêutico; HPC = hidroxipropil celulose; MCC = celulose microcristalina.

Foram pesados, individualmente, os componentes em balança analítica modelo FA2004C (Jugo®, Shanghai, China). Procedeu-se à homogeneização dos pós com auxílio de gral e pistilo aplicando-se o método de diluição progressiva até obtenção de uma mistura aleatória (AULTON, TAYLOR, 2016). Em seguida, acondicionaram-se os excipientes individualmente em recipientes de polietileno de alta densidade (PEAD) opacos, que após identificação foram armazenados em temperatura ambiente (15 – 30 °C).

Determinação das propriedades de fluxo

Foram realizadas as determinações das propriedades de fluxo (n=10) do fármaco e das misturas pulvêreas (vide Tabela 1), sendo elas: densidade das partículas (bruta e batida), fator

de Hausner (FH) e Índice de Carr (IC) conforme descrito por Amidon *et al.* (2017). Ressalta-se que a densidade bruta corresponde ao material escoado livremente e a densidade batida corresponde ao material submetido a um empacotamento menos poroso (AULTON, TAYLOR, 2016).

Quatro dentre as oito misturas de excipientes (50%) foram selecionadas considerando as propriedades de fluxo mais favoráveis ao escoamento do ACV nas cápsulas independentes do tipo de diluente usado. Dentre as características desejáveis priorizaram-se os valores de FH entre 1,19 – 1,25 e de IC entre 16 – 20% referentes à pós com fluxo apreciável, seguindo para valores de FH entre 1,26 – 1,34 e de IC entre 21 – 25% alusivos à pós com fluxo aceitável. Já valores de FH e de IC acima dos intervalos mencionados correspondem à classificação de pós com fluxo restrito a péssimo conforme a escala de fluxibilidade do item <1174> *Powder Flow* (USP 42, 2019).

Preparação das cápsulas

As cápsulas foram preparadas de acordo com o método de preenchimento volumétrico (SOUZA *et al.*, 2009) usando encapsuladora manual A00 Tepron® (São Paulo, SP, Brasil). Prepararam-se lotes de trinta unidades, em duplicata, constituídos por cápsulas N°00 contendo massa equivalente a 400 mg de ACV e cada um dos excipientes selecionados (misturas A, B, C e E). Denominaram-se as formulações como: A1, A2, B1, B2, C1, C2, E1 e E2.

A dose de 400 mg de ACV foi corrigida para 423,34 mg aplicando-se os seguintes fatores de correção: 1,007 (= 100/99,3) e 1,051 (= 100/100-4,9). A seguir, o Quadro 1 traz os cálculos usados para determinação do tamanho da cápsula por preenchimento volumétrico baseados na quantidade e nas propriedades de fluxo do ACV considerando o valor de 0,72 g/cm³ para a densidade batida obtida conforme descrito acima.

Quadro 1 – Determinação do tamanho da cápsula por preenchimento volumétrico com base na quantidade e nas propriedades de fluxo do aciclovir (ACV).

Volume (V) a ser ocupado por ACV	Tamanho da cápsula (capacidade volumétrica)	Conteúdo interno
$V \text{ (cm}^3\text{)} = \frac{\text{massa corrigida (g)}}{\text{densidade batida (g/cm}^3\text{)}}$ $V = \frac{0,42334^*}{0,72} = 0,59 \text{ cm}^3$	N° 00 (0,95 cm ³)	62% ACV 38% excipientes

*Equivalente a 400 mg de aciclovir.

Adicionalmente, prepararam-se cápsulas contendo massa equivalente a 400 mg de ACV sem excipientes (ACV puro). Em seguida, acondicionaram-se os lotes individualmente em recipientes de PEAD opacos acompanhados de sachê de sílica gel dessecante, que após identificação foram armazenados em temperatura ambiente (15 – 30 °C).

Determinação de peso

O teste de determinação de peso de cada lote de cápsulas duras obtidas pelo processo magistral (Formulações A1, A2, B1, B2, C1, C2, E1, E2 e ACV puro) foi realizado conforme descrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira – FNFB 2 (BRASIL, 2012). Em resumo, foram pesadas,

individualmente, 10 cápsulas manipuladas e, em seguida, determinado o peso médio. Nenhuma unidade testada pode apresentar desvio fora dos limites de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio, além disso, o desvio padrão relativo (DPR) não deve ser superior a 4%. Para a determinação da variação do conteúdo teórico foram pesadas 20 cápsulas vazias e determinado o respectivo peso médio. Em seguida, o peso teórico foi determinado somando-se o peso médio das cápsulas vazias com aqueles correspondentes aos excipientes e ao ACV. Finalmente, a variação teórica de conteúdo das cápsulas foi estimada determinando a quantidade teórica mínima de pó e a quantidade teórica máxima de pó, de acordo com os extremos de pesos obtidos na pesagem das cápsulas. As quantidades teóricas, mínima e máxima, calculadas de conteúdo das cápsulas deverão estar contidas no intervalo de 90 a 110%.

Em paralelo, procedeu-se ao teste determinação de peso referente aos comprimidos de ACV ($n=20$) aplicando-se $\pm 5\%$ como limites de variação conforme descrito na FB 6 (BRASIL, 2019a).

Ensaio de dissolução

O teste de dissolução foi realizado em um dissolutor UDT-812GS, (Logan Instruments Corp., Somerset, NJ, EUA). Para a dissolução das cápsulas de ACV utilizou-se o aparato 1 (cestas) na velocidade de 100 rpm (USP 42, 2019); ao passo que para os comprimidos empregou-se o aparato 2 (pás) na velocidade de 50 rpm (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019). Em ambos os casos, utilizaram-se 900 mL de ácido clorídrico 0,1 mol/L, pH 1,0, mantidos à $37,0 \pm 0,5$ °C como meio de dissolução.

Primeiramente, determinou-se a taxa de dissolução ($n=6$) após 45 minutos das cápsulas provenientes das formulações A, B, C e E. Em seguida, realizou-se o perfil de dissolução ($n=12$) dos comprimidos de

ACV (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019) e das cápsulas das formulações E e ACV puro (USP 42, 2019). Neste caso, coletaram-se alíquotas de 5,0 mL após 10, 20, 30, 45 e 90 minutos do início do teste. O mesmo volume de meio foi repostado de modo a manter as condições *sink*. Após filtração em papel de filtro qualitativo, a quantidade de ACV dissolvida no meio de dissolução foi determinada por espectroscopia de absorção no ultravioleta (255 nm) usando um espectrofotômetro Nova Instruments®, modelo UV-Vis 1600 (Piracicaba, SP, Brasil). Curvas analíticas (4, 10, 15, 20 e 25 $\mu\text{g/mL}$) foram preparadas em triplicata usando HCl 0,1 mol/L como solvente, o qual também foi utilizado como branco (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019).

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando GraphPad Prism® v.5.0 (GraphPad Software Inc., CA, EUA) aplicando-se o teste t não pareado e considerando-se $p < 0,05$ como nível de significância.

Comparação do custo para o tratamento do HZ

Foi investigado o custo do tratamento oral do HZ considerando a aquisição de 90 unidades de ACV 400 mg ($= 2 \times 400$ mg cinco vezes ao dia por nove dias) devido à apresentação do medicamento industrializado conter trinta comprimidos na embalagem.

Foram investigados os custos do medicamento genérico produzido por dois laboratórios farmacêuticos (G1 e G2). Em seguida, compararam-se os custos encontrados em relação ao medicamento manipulado na forma de cápsulas duras produzidas por estabelecimentos magistrais amostrados por conveniência e situados em diferentes cidades, como segue: Conselheiro Lafaiete-MG, Divinópolis-MG, Sete Lagoas-MG, Franca-SP, Bauru-SP e Ribeirão Preto-SP.

A pesquisa de preço, em R\$, foi realizada em outubro de 2019. Para este levantamento, consultaram-se dez (10) farmácias de manipulação e equivalentemente dez drogarias.

RESULTADOS

De acordo com as curvas de titulação (Figura 1A-C) pode-se verificar que o volume gasto de titulante foi de 5,4511 mL e que, após a aplicação do fator de correção do titulante, esse volume foi corrigido para 6,2900 mL. Cada mililitro de titulante corresponde a 22,52 mg de aciclovir (C₈H₁₁N₅O₃) (BRASIL, 2019b), deste modo, a massa calculada de ACV no IFA utilizado no estudo foi de 141,6508 mg. Considerando a tomada de amostra de 150 mg e a porcentagem de água igual a 4,9% (7,35 mg em 150 mg do IFA), o teor de ACV encontrado foi de 99,3% = $(141,6508 \times 100) / (150 - 7,35)$.

Os resultados referentes às propriedades de fluxo do ACV e das misturas de excipientes previamente preparadas são apresentados na Tabela 2. Pode-se verificar a necessidade de melhorar a fluidez do ACV em vista de sua elevada coesividade (FH=1,64) considerando que valores de FH superiores a 1,33 correspondem a pós com dificuldade de escoamento (AULTON, TAYLOR, 2016).

Comparando-se as propriedades de fluxo das misturas de excipientes A (DSC+HPC) versus E (DSC+MCC), B (DSC+AGS+HPC) versus F (DSC+AGS+MCC), C (DSC+TF+HPC) versus G (DSC+TF+MCC) e D (DSC+AGS+TF+HPC) versus H (DSC+AGS+TF+MCC), verificou-se que os pós contendo o polímero MCC (E, F, G e H) exibiram valores de FH e IC mais elevados, sugerindo que as misturas pulveréas contendo o polímero HPC (A, B, C, e D) poderiam ser mais favoráveis ao escoamento do fármaco em questão (Tabela 2).

Tabela 2 – Propriedades de fluxo do aciclovir e das misturas de excipientes (A – H) propostos para encapsulamento.

Pó	Parâmetros analisados			
	Densidade bruta (g/cm ³)	Densidade batida (g/cm ³)	FH (-)	IC (%)
Aciclovir	0,44	0,72	1,64	39
Mistura A	0,47	0,57	1,21	17
Mistura B	0,47	0,60	1,28	22
Mistura C	0,48	0,62	1,29	23
Mistura D	0,45	0,61	1,35	26
Mistura E	0,43	0,54	1,26	20
Mistura F	0,41	0,56	1,37	27
Mistura G	0,42	0,55	1,31	24
Mistura H	0,43	0,59	1,37	27

Dados expressos como média aritmética dos valores obtidos (n=10).

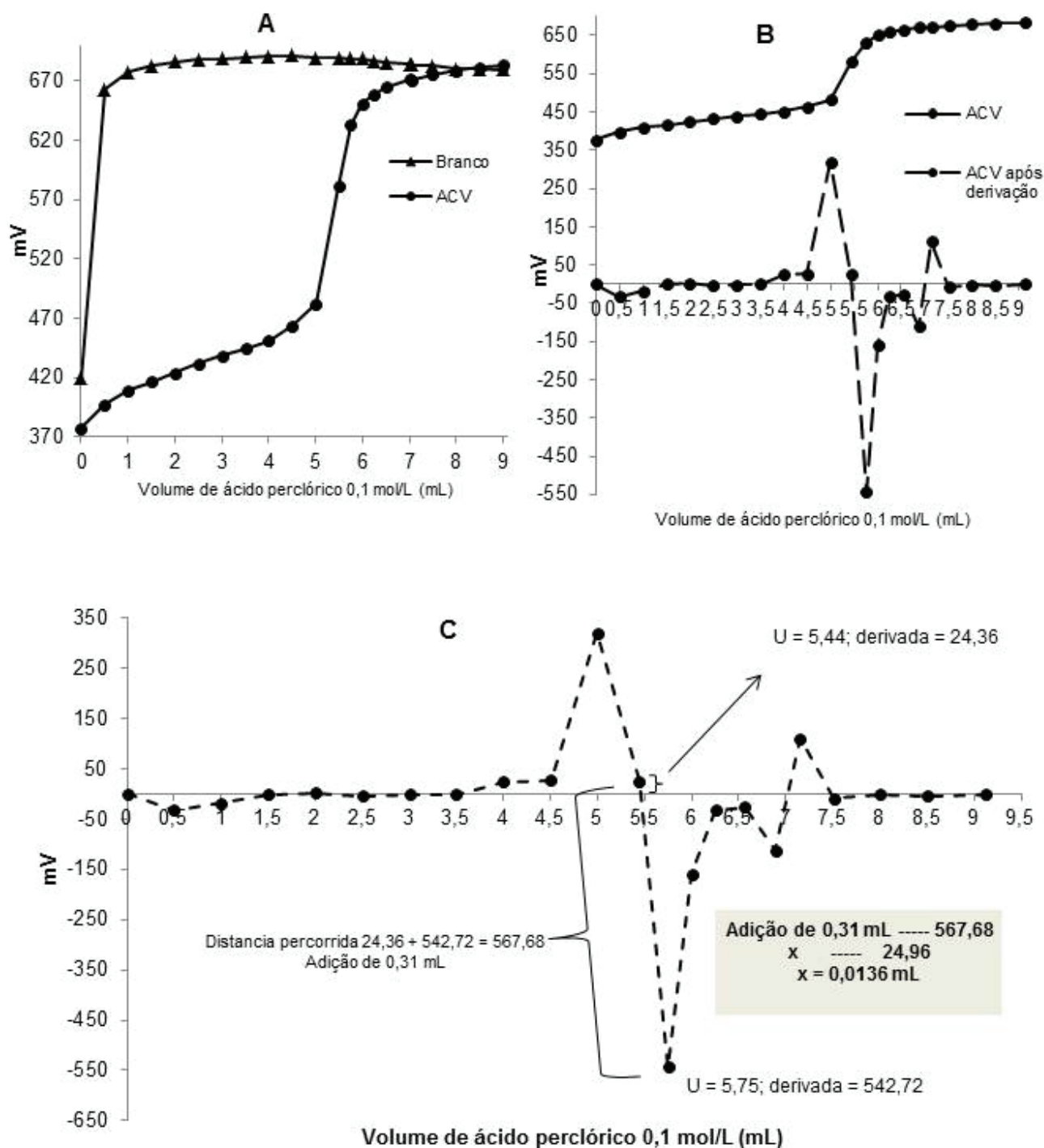


Figura 1 – Curva de titulação do aciclovir (ACV) em meio não aquoso, sendo A: Volume gasto de titulante (HClO₄ 0,1 mol/L); B: Aplicação da segunda derivada para determinação da quantidade de ACV em mg; C: Cálculos do volume gasto de titulante a partir da segunda derivada.

Os excipientes constituídos por DSC e polímeros derivados de celulose, neste caso HPC e MCC, sendo respectivamente as misturas A (DSC+HPC) e E (DSC+MCC), apresentaram os menores valores de FH e IC em relação às demais associações (Tabela 2). Isto indica que a presença de AGS ou de TF, nas concentrações empregadas, poderia dificultar o encapsulamento do aciclovir, principalmente quando estes excipientes encontravam-se associados como no caso das misturas D (DSC+AGS+TF+HPC) e H (DSC+AGS+TF+MCC).

Os cálculos para determinação do tamanho da cápsula a ser usada baseado nas propriedades de fluxo e na dose corrigida de ACV (Quadro 1) também foram realizados empregando-se a cápsula N°0 (0,68 cm³). Neste caso, o conteúdo interno seria de 87% de ACV e 13% de excipientes. Tais valores sugerem que o escoamento do material pulveroso não seria melhorado suficientemente para garantir fluidez adequada dos pós durante o processo de preenchimento da cápsula devido a elevada coesividade do ACV (OSORIO, MUZZIO, 2013). Desta maneira, o preenchimento de cápsulas N°00 foi assertivo (Quadro 1) e a quantidade dos excipientes selecionados foi determinada, em g, a partir das respectivas densidades batidas (Tabela 2) multiplicadas pelo volume disponível da cápsula, ou seja, 38% x 0,95 cm³ = 0,36 cm³.

Após a preparação das cápsulas, realizou-se a determinação de peso referente a cada lote bem como do medicamento genérico. Todas as formulações apresentaram resultados satisfatórios (Tabela 3).

A Figura 2 mostra a taxa de dissolução do ACV após 45 minutos a partir de cápsulas manipuladas utilizando-se os excipientes selecionados (mistura de pós A, B, C e E) com base nas propriedades de fluxo mais favoráveis (Tabela 2). Nota-se que embora

todos os lotes tenham sido aprovados no critério físico relacionado ao peso (Tabela 3), apenas os lotes contendo a mistura E (DSC+MCC) exibiram porcentagem de fármaco dissolvido acima do valor de tolerância preconizado (Q = 75% + 5%) (USP 42, 2019).

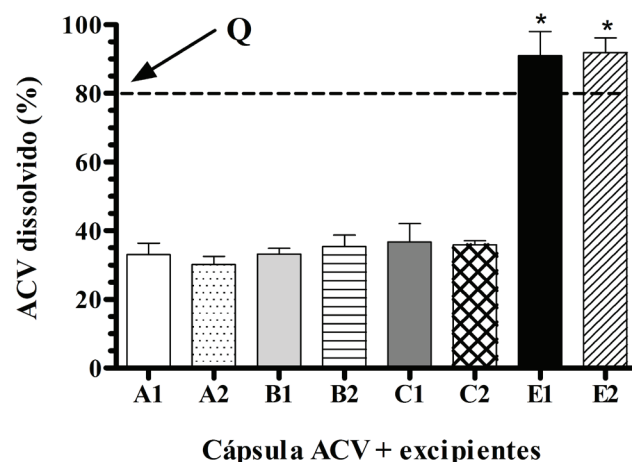


Figura 2 – Taxa de dissolução (n=6) do aciclovir (ACV) após 45 minutos em HCl 0,1 mol/L a partir de cápsulas preparadas com diferentes misturas de excipientes, sendo A (DSC+HPC), B (DSC+AGS+HPC), C (DSC+TF+HPC) e E (DSC+MCC). Tolerância (Q) de 75% + 5% (USP 42, 2019). *p<0,001 em relação às demais formulações.

Os perfis de dissolução do ACV a partir de diferentes formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são apresentados na Figura 3. Os comprimidos de ACV apresentaram percentual de dissolução de aproximadamente 100% após 10 minutos (Figura 3A). Por outro lado, a Figura 3B mostra que as cápsulas de ACV preparadas com os excipientes DSC e MCC (formulação E) exibiram % de fármaco dissolvido significativamente maior (p<0,001) em relação às cápsulas contendo apenas o IFA (ACV puro), as quais não alcançaram o valor de tolerância (Q) preconizado para esta forma farmacêutica (USP 42, 2019). Tais resultados evidenciam o efeito e a importância dos excipientes no comportamento biofarmacêutico do ACV.

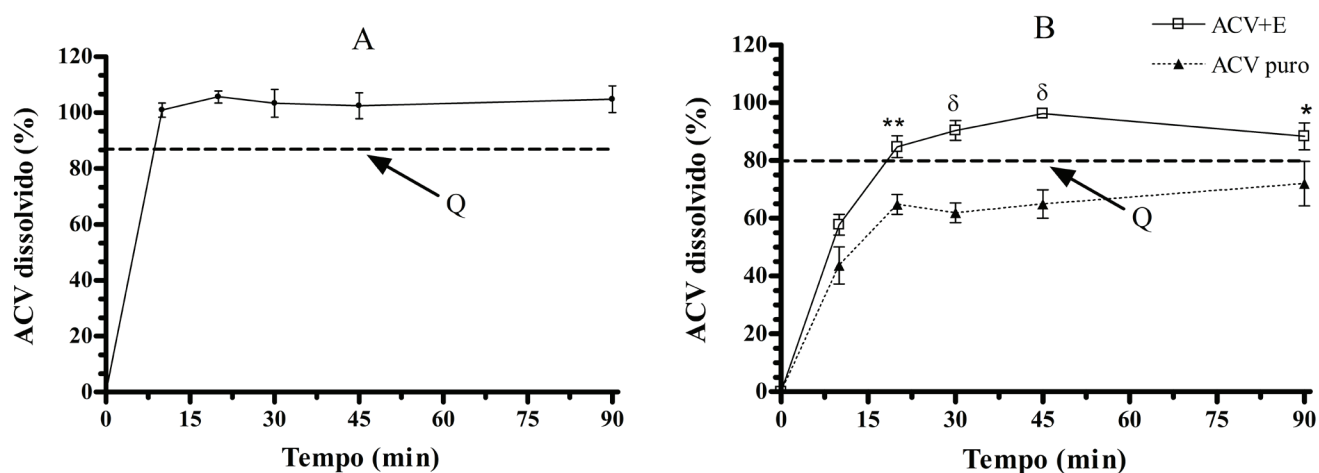


Figura 3 – Perfil de dissolução (n=12) do aciclovir (ACV) a partir de diferentes formas farmacêuticas sólidas orais, sendo A: Comprimidos genéricos submetidos à rotação de 50 rpm usando pás, tolerância (Q) após 45 minutos de 80% + 5% (BRASIL 2019b; USP 42, 2019); B: Cápsulas manipuladas contendo a mistura de excipientes E (DSC+MCC como “ACV+E”) e cápsulas manipuladas sem excipientes (ACV puro), submetidas à rotação de 100 rpm usando cestas, Q após 45 minutos de 75% + 5% (USP 42, 2019). *p<0,05; **p<0,01; δp<0,001.

Tabela 3 – Valores encontrados na determinação de peso de formas farmacêuticas sólidas orais contendo aciclovir.

Amostra	Critérios analisados			
	Peso (mg)	Limite de variação (mg)	DPR (%)	VCT (%)
Comprimidos (n=20)	546,46 ± 4,23	519,13 – 573,78	0,77	*
Formulações de cápsulas				
A1	731,59 ± 9,60	676,72 – 786,46	1,31	96,36 – 102,84
A2	732,08 ± 10,66	677,17 – 786,97	1,46	97,41 – 103,35
B1	755,69 ± 11,62	699,01 – 812,37	1,54	96,88 – 102,36
B2	756,28 ± 13,22	699,56 – 813,00	1,75	95,82 – 102,83
C1	762,06 ± 11,47	704,90 – 819,21	1,50	96,80 – 102,81
C2	760,48 ± 20,85	703,44 – 817,52	2,74	91,51 – 103,08
E1	730,90 ± 8,46	676,08 – 785,72	1,16	97,91 – 103,09
E2	730,73 ± 12,19	675,92 – 785,53	1,67	95,34 – 102,87
ACV puro	520,48 ± 11,12	481,44 – 559,52	2,14	94,64 – 103,94

Legenda: DPR = desvio padrão relativo, VCT = variação do conteúdo teórico mínimo e máximo. Resultados de peso (mg) foram expressos como a média aritmética dos valores (n=10) e desvio padrão (± DP). *Não se aplica.

Por fim, a pesquisa de preços para o tratamento do HZ revelou que a aquisição de 90 comprimidos de medicamentos genéricos contendo 400 mg de ACV produzidos por dois laboratórios (G1 e G2) apresentou a seguinte variação de preço (n=10): R\$ 232,28 ± 94,10 (G1) e R\$ 215,04 ± 108,90 (G2). No mesmo período, o custo do tratamento utilizando 90 cápsulas contendo 400 mg de ACV produzidas por farmácias magistrais foi cerca de 40% menor (R\$ 140,36 ± 20,00; n=10).

DISCUSSÃO

As formas farmacêuticas preparadas na farmácia de manipulação devem apresentar qualidade suficiente para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente (ALLEN *et al.*, 2020). Estes elementos exigem a implementação de práticas de controle de qualidade durante todo o processo de produção, o que envolve as etapas desde a aquisição dos insumos farmacêuticos até a obtenção do produto final (SILVA *et al.*, 2018).

O ACV usado no presente trabalho exibiu teor de pureza de 99,3% (Figura 1). Este valor está de acordo com os limites especificados nos compêndios oficiais descritos entre 98,0% e 101,0% de C₈H₁₁N₅O₃ em relação à substância anidra (BRASIL, 2019b; USP 42, 2019).

Além da pureza química, os excipientes e fármacos utilizados no preparo de FFSO devem ser caracterizados em termos de suas propriedades físicas como densidade e características de escoamento. Tais propriedades são essenciais para a escolha dos excipientes e das proporções a serem utilizadas na formulação, bem como, na determinação dos pesos teóricos das substâncias adjuvantes e fármacos (SUNKARA, CAPECE, 2018).

No caso específico da fórmula estudada neste trabalho, o ACV constitui o principal ingrediente

utilizado, representando cerca de 62% do volume total da cápsula (Quadro 1). Devido a seu baixo fluxo de escoamento (Tabela 2) é fundamental o emprego de adjuvantes capazes de proporcionar uma adequada fluidez à mistura de pós a fim de garantir uma homogeneidade de peso e uniformidade de dose em cada unidade farmacêutica.

Sabe-se, contudo que a escolha dos excipientes e suas concentrações desempenham um papel fundamental em relação ao processo biofarmacêutico de FFSO de liberação imediata, tais como comprimidos e cápsulas (KUBBINGA *et al.*, 2014), que contam com poucos excipientes destinados à compressão direta, fato que pode ser atribuído às propriedades de fluxo de pós utilizados com esta finalidade (GULSUN *et al.*, 2017). Analogamente, o preenchimento de cápsulas duras deve ser realizado utilizando misturas de fármaco e excipientes que também apresentem bom escoamento (OSORIO, MUZZIO, 2013; FAULHAMMER *et al.*, 2020), onde a MCC destaca-se por exibir tal característica em função de sua estrutura granular (GULSUN *et al.*, 2017).

A lactose, por sua vez, é um diluente hidrofílico amplamente empregado em FFSO por auxiliar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade e devido ao seu bom escoamento (KUBBINGA *et al.*, 2014; FAULHAMMER *et al.*, 2020). Entretanto, resultados de análise térmica e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa revelaram que a mistura física deste excipiente com ACV leva a formação da reação de Maillard e degradação química do fármaco (BHARATE *et al.*, 2010).

No presente trabalho, as misturas pulveréas denominadas A (DSC+HPC), B (DSC+AGS+HPC), C (DSC+TF+HPC) e E (DSC+MCC) correspondem a 50% dos excipientes propostos e apresentaram os menores valores de FH e IC (Tabela 2) em

conformidade com os intervalos sugeridos para garantir um adequado escoamento de pós (HOAG, 2017; USP 42, 2019), sendo, portanto, selecionadas para compor as cápsulas de ACV submetidas à dissolução. No entanto, nota-se que apenas a mistura E apresenta MCC como diluente, ao passo que as demais contam com HPC.

Esses polímeros foram estudados em formulações de comprimidos de desintegração oral preparadas com diferentes proporções de MCC e HPC (1:9 e 1:4). Ambas as misturas foram avaliadas quanto às propriedades de fluxo como indicativos de boa compressibilidade. Os autores relataram valores de FH e IC mais baixos para a formulação contendo mais HPC (1:9) em relação à formulação contendo menos HPC (1:4) evidenciando que o escoamento dos pós pode ser influenciado favoravelmente quanto maior a concentração de HPC, mencionada no estudo entre 5 e 25% (GULSUN *et al.*, 2017).

A propósito, Oliveira *et al.* (2013) produziram FFSO constituídas por extrato seco de soja, um fármaco de elevada coesividade (FH=1,75). No referido trabalho, vários excipientes, dentre eles DSC, lactose, fosfato dicálcico, dodecil sulfato de sódio (SDS), croscarmelose sódica (CROS) e crospovidona, foram propostos a fim de melhorar as características de fluxo do material pulveréreo. Após tal avaliação concluíram que a presença de SDS e CROS resultou em melhor fluxibilidade.

Outra estratégia para melhorar o escoamento de pós envolve a adição de agentes deslizantes, como por exemplo, o TF geralmente usado de 1 – 10% (SUNKARA, CAPECE, 2018; HOAG, 2017; ROWE *et al.*, 2012). No presente trabalho, as misturas C (DSC+TF+HPC), D (DSC+AGS+TF+HPC), G (DSC+TF+MCC) e H (DSC+AGS+TF+MCC) apresentavam 20% de TF com o propósito de alcançar a concentração final de 7,6% após

homogeneização com ACV e assim reduzir as forças coesivas das partículas destinadas ao encapsulamento (FLORENCE, ATTWOOD, 2016). Contudo, a concentração utilizada deste insumo na mistura D (DSC+AGS+TF+HPC) e na mistura H (DSC+AGS+TF+MCC) conferiu valores de FH e IC referentes à pós com fluxo restrito (Tabela 2), cujas características mostraram-se prejudicadas pela presença de AGS, provavelmente, devido a um excesso de partículas finas, fato que pode aumentar o atrito entre os pós e resultar no comportamento encontrado (AULTON, TAYLOR, 2016).

Todas as formulações (Tabela 3) cumpriram com os critérios de aprovação para o teste de determinação de peso para cápsulas obtidas pelo processo magistral (BRASIL, 2012). Isto se deve, provavelmente, à seleção de excipientes com melhor fluidez para homogeneização com ACV bem como do tamanho da cápsula utilizada (Nº00) constituída por ~62% ACV e ~38% excipientes. É imprescindível mencionar que as características de escoamento dos pós têm impacto na uniformidade de peso do produto obtido e que a melhoria da fluidez pode ser atribuída à redução da coesão interparticular (OSORIO, MUZZIO, 2013; KUNNATH *et al.*, 2018; SUNKARA, CAPECE, 2018). Em paralelo, os comprimidos de ACV do medicamento genérico também cumpriram os requisitos do teste da FB 6 (BRASIL, 2019a).

Estudos anteriores demonstraram que mais de 30% dos lotes de cápsulas manipuladas submetidos a testes de controle de qualidade apresentaram resultados insatisfatórios em relação aos critérios de peso, demonstrando que este é um parâmetro crítico de produção (CORAZZA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018). Destaca-se, portanto novamente a importância da avaliação das propriedades de fluxo de escoamento dos pós durante o desenvolvimento farmacotécnico de sólidos orais (OSORIO, MUZZIO, 2013; SUNKARA, CAPECE, 2018).

Em adição, o ACV é considerado um fármaco de classe 3 de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, sua absorção é limitada pela permeabilidade intestinal (REDDY *et al.*, 2017). Entretanto, excipientes normalmente utilizados em formas farmacêuticas de uso oral têm potencial de modular a biodisponibilidade de fármacos desta classe, pois podem afetar a permeabilidade e a motilidade intestinal, a estabilidade, o metabolismo e a dissolução (ZARMPI *et al.*, 2017).

Um estudo in vivo envolvendo o efeito de quatorze excipientes sobre o desempenho de cápsulas contendo ACV demonstrou que, em elevadas proporções, doze destes insumos (amido de milho, SDS, AGS, DSC, CROS, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico, amido pré-gelatinizado, lactose, crospovidona e ácido esteárico) não influenciaram na absorção oral do fármaco nas quantidades estudadas. Contudo, a MCC e a hidroxipropil metilcelulose (HPMC) foram capazes de reduzir a biodisponibilidade oral devido à concentração empregada (VAITHIANATHAN *et al.*, 2016). O comprometimento das características biofarmacêuticas do ACV em função do tipo e proporção dos excipientes utilizados na formulação pode resultar em falha terapêutica e aumento de risco de resistência ao vírus.

Em FFSO, vários recursos podem ser adotados para melhorar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade compreendendo desde a incorporação de excipientes funcionais a técnicas como preparação de dispersões sólidas e micronização de partículas. Exemplos de excipientes que podem aumentar a solubilidade de um IFA e, consequentemente, a taxa de dissolução incluem ciclodextrinas, desintegrantes, corretivos de pH, polímeros naturais, tensoativos, lipídeos e açúcares (BHARATE *et al.*, 2010).

Desintegrantes como a crospovidona, a CROS e o AGS são empregados com a finalidade de aumentar a pressão hidrostática e promover a desintegração de FFSO (ROJAS *et al.*, 2012), sendo o último usualmente utilizado de 4 – 8% (ROWE *et al.*, 2012).

No presente trabalho, as misturas B (DSC+AGS+HPC), D (DSC+AGS+TF+HPC), F (DSC+AGS+MCC) e H (DSC+AGS+TF+MCC) apresentavam 18% de AGS com o propósito de alcançar a concentração final de 6,8% após homogeneização com ACV e assim auxiliar na desintegração do material encapsulado. Destas, apenas a mistura B apresentou características de escoamento apropriadas sendo selecionada para o encapsulamento.

Não obstante a isto, a taxa de dissolução encontrada para a formulação B foi de aproximadamente 40% (Figura 2), assim como nas demais formulações (A e C) em que a HPC foi adicionada. Compreende-se que embora este polímero possa melhorar as características de escoamento de misturas pulverêas (GULSUN *et al.*, 2017), sua presença comprometeu a taxa de dissolução do ACV a partir das cápsulas estudadas no presente trabalho. Este fato pode ser justificado pela formação de uma barreira viscosa ao redor das partículas do fármaco após exposição ao fluido gastrointestinal, neste caso o HCl 0,1 mol/L usado como meio de dissolução (USP 42, 2019) e, consequentemente, interferir na % dissolvida do fármaco para o meio de absorção (THOMPSON, DAVIDOW, 2013).

Somente as cápsulas contendo ACV e mistura E (DSC+MCC) alcançaram a taxa de dissolução preconizada (Figura 2). Nesta formulação específica, a quantidade pesada da mistura de excipientes foi de 194,4 mg, sendo constituída por 2,5% m/m de DSC e 97,5% m/m de MCC (Tabela 1), a qual corresponde às concentrações efetivas de 0,95% de DSC e 37,05% de MCC após homogeneização com

ACV por unidade farmacêutica.

O DSC é um agente adsorvente e ativador de fluxo capaz de aderir às partículas modificando as características de superfície e levando à diminuição da coesão interparticular (SUNKARA, CAPECE, 2018). Deste modo, associado à MCC, um diluente insolúvel (ROWE *et al.*, 2012), proporcionaram porosidade apropriada às partículas de ACV e favoreceram a penetração de água na mistura pulveréa empacotada, promovendo, portanto a dissolução apropriada do fármaco no meio de dissolução especificado na literatura conforme observado na Figura 2 e na Figura 3B (USP 42, 2019; ZARMPI *et al.*, 2017).

Sabe-se que o medicamento genérico utilizado neste estudo contém na formulação MCC, AGS, povidona, estearato de magnésio e óxido de ferro vermelho, que correspondem respectivamente as categorias funcionais de diluente, desintegrante, aglutinante (por via úmida), lubrificante e corante (ROWE *et al.*, 2012). Esta forma farmacêutica, por sua vez, exibiu 100% de ACV dissolvido em 10 minutos evidenciando que a sua composição favoreceu rapidamente a desintegração do material compactado (Figura 3A).

Os resultados da Figura 2 e da Figura 3B demonstraram a influência dos excipientes na velocidade e extensão da dissolução de cápsulas manipuladas de ACV, bem como, a importância da realização de estudos de pré-formulação visando a melhoria nas propriedades de fluxo deste fármaco.

Por fim, os dados relacionados ao custo do tratamento do HZ a partir da aquisição de cápsulas manipuladas de ACV demonstraram que esta é uma opção viável ao paciente, ratificando a necessidade de estudos que contemplem discussões acerca dos desafios técnicos sobre

pós com fluxo restrito aliado ao cumprimento da dissolução como requisito farmacopeico.

CONCLUSÃO

Sugere-se que o processo de produção magistral de cápsulas de ACV 400 mg seja realizado utilizando invólucros de tamanho N°00 (0,95 cm³) preenchidos uniformemente com aproximadamente 190 mg de uma mistura de excipientes preparada previamente com DSC e MCC (2,5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, promover uniformidade de peso apropriada e dissolução conforme preconizado na literatura com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva. Recomenda-se fortemente que sejam realizados mais estudos neste sentido, visto que alterações nas concentrações dos excipientes podem impactar em características de fluxo diferenciadas e na % de ACV dissolvido.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Professor Frank Pereira de Andrade (UFSJ) pela colaboração na realização dos cálculos da segunda derivada; à Pró-reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UFSJ através do Programa Institucional de Iniciação Científica modalidade PIIC/UFSJ N° 17734 e ao apoio técnico da Farmácia Renato Sérgio de Faria Ltda; a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento parcial do projeto - Código: 001.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE:

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ALLEN, W.C.; GREESON, N.M.; MIXON, W. Safety standards in pharmaceutical compounding, Part 3: Fire safety. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 24, n. 6, p. 451-458, 2020.

AMIDON, G.E.; MEYER, P.J.; MUDIE, D.M. Particle, powder, and compact characterization. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2ª ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.271-293.

ARNAL, J.; GONZALEZ-ALVAREZ, I.; BERMEJO, M.; AMIDON, G.L.; JUNGINGER, H.E.; KOPP, S. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 12, p. 5061-5073, 2008. doi: 10.1002/jps.21392.

AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. **Aulton: Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BHARATE, S.S.; BHARATE, S.B.; BAJAJ, A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 1, n. 3, p. 3-26, 2010.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume I. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume II. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b.

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2ª ed. rev. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012.

CORAZZA, F.G.; MARKMAN, B.E.O.; ROSA, P.C.P. Physicochemical quality evaluation of amoxicillin capsules produced in compounding pharmacies at Diadema, São Paulo, Brazil. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 5, n. 12, p. 29-34, 2015. doi: 10.7324/JAPS.2015.501205.

DARJI, M.A.; LALGE, R.M.; MARATHE, S.P.; MULAY, T.D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A. et al. Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 12-26, 2018. doi: 10.1208/s12249-017-0864-4.

DUMOFF, A. Food and Drug Administration restrictions on drug compounding: Needed medications are going to disappear: A call for intervention. **Integrative medicine (Encinitas, Calif.)**, v. 17, n. 3, p. 22-28, 2018.

FAN, S.; STOJANOVIC, D.; MALVANKAR-MEHTA, M.S.; HUTNIK, C. Treatment of herpes zoster ophthalmicus: a systematic review and **Canadian cost-comparison**. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 53, n. 2, p. 117-123, 2018. doi: 10.1016/j.jcjo.2017.08.005.

FAULHAMMER, E.; KRUISZ, J.; SCHEIBELHOFER, O.; REHRL, J.; WITSCHNIGG, A.; KHINAST, J.G. Filling of lactose-based formulations in a tamping-pin capsule filler. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 46, n. 5, p. 775-787, 2020. doi: 10.1080/03639045.2020.1753063.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical principles of pharmacy: In manufacture, formulation and clinical use**. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press, 2016.

GARCÍA-GONZÁLEZ, A.I.; ROSAS-CARRASCO, O. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: particularities in prevention, diagnosis, and treatment. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 153, n. 1, p. 92-101, 2017.

GULSUN, T.; OZTURK, N.; KAYNAK, M.S.; VURAL, I.; SAHIN, S. Preparation and evaluation of furosemide containing orally disintegrating tablets by direct compression. **Pharmazie**, v. 72, n. 7, p. 389-394, 2017. doi: 10.1691/ph.2017.6149.

HOAG, S.W. Capsules dosage form: Formulation and manufacturing considerations. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2ª ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.723-747.

HOSHI, S.L.; KONDO, M.; OKUBO, I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. **Vaccine**, v. 35, n. 24, p. 3264-3271, 2017. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.046.

KOSHY, E.; MENGTING, L.; KUMAR, H.; JIANBO, W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 84, n. 3, p. 251-262, 2018. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_1021_16.

KUBBINGA, M.; MOGHANI, L.; LANGGUTH, P. Novel insights into excipient effects on the biopharmaceutics of APIs from different BCS classes: Lactose in solid oral dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical**

Sciences, v. 61, n. 1, p. 27-31, 2014. doi: 10.1016/j.ejps.2014.03.008.

KUNNATH, K.; HUANG, Z.; CHEN, L.; ZHENG, K.; DAVÉ, R. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1-2, p. 288-299, 2018. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.002.

NARANG, A.S.; MANTRI, R.V.; RAGHAVAN, K.S. Excipient compatibility and functionality. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; YU, L.; MANTRI, R.V. (eds.). **Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice**. 2^a ed. Cambridge: Academic Press, 2017. p.151-176.

NEUMANN, U.; BURAU, D.; SPIELMANN, S.; WHITAKER, M.J.; ROSS, R.J.; KLOFT, C. et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. **European Journal of Endocrinology**, v. 177, n. 2, p. 239-242, 2017. doi: 10.1530/EJE-17-0248.

OLIVEIRA, S.R.; TAVEIRA, S.F.; MARRETO, R.N.; VALADARES, M.C.; DINIZ, D.G.A.; LIMA, E.M. Preparation and characterization of solid oral dosage forms containing soy isoflavones. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 175-182, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000007>.

OSORIO, J.G.; MUZZIO F.J. Effects of powder flow properties on capsule filling weight uniformity. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 9, p. 1464-1475, 2013. doi: 10.3109/03639045.2012.728227.

PAUL, S.; KUMAR, A.; YEDURKAR, P.; SAWANT, K. Design and development of multiple emulsion for enhancement of oral bioavailability of acyclovir. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 11, p. 1809-1817, 2013. doi: 10.3109/03639045.2012.738682.

PIRET, J.; BOIVIN, G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 29, n. 6, p. 654-662, 2016. doi: 10.1097/QCO.0000000000000288.

REDDY, N.H.; PATNALA, S.; KANFER, I. Investigation of biowaivers for immediate release formulations

containing BCS III drugs, acyclovir, atenolol, and ciprofloxacin hydrochloride, using dissolution testing. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 2, p. 424-431, 2017. doi: 10.1208/s12249-016-0520-4.

ROJAS, J.; GUISAO, S.; RUGE, V. Functional assessment of four types of disintegrants and their effect on the spironolactone release properties. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1054-1062, 2012. doi: 10.1208/s12249-012-9835-y.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 7^a ed. London: Pharmaceutical Press, 2012.

SAGUIL, A.; KANE, S.; MERCADO, M.; LAUTERS, R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. **American Family Physician**, v. 96, n. 10, p. 656-663, 2017.

SCHELLEKENS, H.; ALDOSARI, M.; TALSMA, H.; MASTROBATTISTA, E. Making individualized drugs a reality. **Nature Biotechnology**, v. 35, n. 6, p. 507-513, 2017. doi: 10.1038/nbt.3888.

SHIN, S.; KIM, T.H.; JEONG, S.W.; CHUNG, S.E.; LEE, D.Y.; KIM, D.H. et al. Development of a gastroretentive delivery system for acyclovir by 3D printing technology and its in vivo pharmacokinetic evaluation in Beagle dogs. **PLOS ONE**, v. 14, n. 5, p. 1-17, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0216875.

SILVA, C.M.L.; LIMA, B.S.; CRUZ, E.S.; MATOS, I.G.; ANDRADE, V.M.; CARVALHO, Y.M.B.G. et al. Evaluation of the quality of losartan potassic capsules manipulated in Lagarto-SE. **Scientia Plena**, v. 14, n. 7, p. 1-8, 2018. doi: 10.14808/sci.plena.2018.074501

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. Development of specific excipient for compounded nifedipine capsules. Part I. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 3, p. 257-261, 2009.

SUNKARA, D.; CAPECE, M. Influence of material properties on the effectiveness of glidants used to improve the flowability of cohesive pharmaceutical powders. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 4, p. 1920-1930, 2018. doi: 10.1208/s12249-018-1006-3.

THOMPSON, J.E.; DAVIDOW, L.W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

USAMI, E.; KIMURA, M.; IWAI, M.; TERAMACHI, H.; YOSHIMURA, T. Prophylactic efficacy against herpes zoster and costs difference between acyclovir and valaciclovir in hematological patients. **In Vivo**, v. 30, n. 5, p. 701-705, 2016.

USP 42: **The United States Pharmacopeia**; NF 37: **The National Formulary**. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2019.

VAITHIANATHAN, S.; HAIDAR, S.H.; ZHANG, X.; JIANG, W.; AVON, C.; DOWLING, T.C. et al. Effect of common excipients on the oral drug absorption of biopharmaceutics classification system class 3 drugs cimetidine and acyclovir. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 105, n. 2, p. 996-1005, 2016. doi: 10.1002/jps.24643.

ZARMPI, P.; FLANAGAN, T.; MEEHAN, E.; MANN, J.; FOTAKI, N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1-15, 2017. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.004.

Profile of Intoxications by Drugs of Abuse in Brazil

Perfil de Intoxicação por Drogas de Abuso no Brasil

Larissa S. Soares¹; Lucas de B. Anastácio¹; Alba Otoni², Nayara R. Baldoni^{1,2}; Farah M. D. Chequer^{2*}

1. Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna, Minas Gerais, Brasil

2. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Divinópolis, Minas Gerais, Brasil

* **Corresponding author:** Farah Maria Drumond Chequer. ORCID: 0000-0002-0764-6918

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO)

R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil

E-mail: farahchequer@ufsj.edu.br

Recebido: 19/01/2020; Aceito: 05/04/2021

Citar: Soares, L.S.; Anastácio, L.B.; Otoni, A., Baldoni, N.R.; Chequer, F. M. D. Profile of Intoxications by Drugs of Abuse in Brazil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 1, p. 51-64, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.1-5>

ABSTRACT

In the last decade, there has been an increase in the consumption of drugs of abuse (DA) globally, considered a serious public health problem and, due to this abuse, there has been an increase in the occurrences of intoxications by these substances. Thus, the objective was to build an epidemiological profile of Brazilian intoxications due to DA. Therefore, a compilation of data about poisoning by DA in the National System of Toxic-Pharmacological Information (SINITOX) occurring between 1999 and 2017 was performed, evaluating variables of age group, circumstance, occurrence zones, gender, evolution and deaths. Additionally, a data survey was carried out in the DATASUS - SINAN (Information System for Notifiable Diseases) database, looking for the same parameters, in order to carry out a comparison between the databases. According to the data obtained, it was found that the profile of intoxication by DA is composed mainly of young men aged 20-29 years, coming from urban areas who become intoxicated, mainly by abuse as the main circumstance of intoxication. Intoxications evolve, mainly to cure without sequelae, with less recurrent deaths. Such results are compatible with other studies on DA poisoning. It is a relevant study to know the Brazilian profile on this type of intoxication, considering that it makes it possible to identify potential risk conditions to which individuals are exposed, and thus prioritize strategies to propose preventive measures in these cases of intoxication. However, caution is needed when analyzing the information from the two databases analyzed (SINITOX and DATASUS), as both have gaps.

Palavras-chave: Toxic Substances; Drug Abuse; Intoxication.

RESUMO

Na última década, houve um aumento no consumo de drogas de abuso (DA) globalmente, considerado um sério problema de saúde pública e, em virtude desse uso abusivo, houve incremento das ocorrências de intoxicações por essas substâncias. Assim, objetivou-se construir um perfil epidemiológico das intoxicações brasileiras por DA. Foi realizado, então, uma compilação de dados acerca das intoxicações por DA no Sistema Nacional de Informações

Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) ocorridas entre 1999 a 2017, avaliando variáveis de faixa etária, circunstância, zonas de ocorrência, sexo, trimestre, evolução e óbitos. Adicionalmente, realizou-se um levantamento de dados na base DATASUS – SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) buscando-se os mesmos parâmetros, a fim de realizar uma comparação entre as bases. De acordo com os dados obtidos, verificou-se que o perfil do intoxicado por DA é composto majoritariamente por homens jovens, de 20-29 anos, advindos de áreas urbanas que se intoxicam, principalmente, por abuso como principal circunstância, tendo o primeiro trimestre o maior número de intoxicações. As intoxicações evoluem, principalmente, para cura sem sequelas, com óbitos menos recorrentes. Tais resultados são compatíveis com outros estudos sobre intoxicações por DA. É um estudo relevante para conhecer o perfil brasileiro sobre esse tipo de intoxicação, tendo em vista que possibilita identificar potenciais condições de risco a que os indivíduos estão expostos e, dessa forma, priorizar estratégias para propor medidas preventivas desses casos de intoxicação. Entretanto, é necessário cautela na análise das informações das duas bases de dados analisadas (SINITOX e DATASUS), pois ambas apresentam lacunas. .

Keywords: Substâncias tóxicas; Drogas de abuso; Intoxicação.

INTRODUCTION

Drugs of abuse (DA) refers to the use of any licit substance (especially alcohol) or illicit associated with addiction which corresponds to a pattern of substance use that leads to suffering or clinical suffering of any kind, possibly associated with tolerance, withdrawal or other symptoms (APA, 2000; DEA, 2017; GOFORTH et al., 2010; SWIFT, LEWIS, 2009; WHO, 2018).

Alcohol and tobacco are substances with wide availability and greater social acceptability, due to their lawful nature, however they are considered as initial drugs and one of their negative effects is to increase the risk of using illicit drugs. DA use has been a socially established practice for thousands of years. However, since the 20th century, the unrestrained use of these substances has become a worldwide public health problem (BASTOS et al.; GOFORTH et al., 2010; PRATTA, SANTOS, 2006; RAUP, ADORNO, 2011; WHITEFORD et al., 2013).

In the last decade there has been continued growth in the use and availability of psychoactive substances worldwide (ZAWILSKA, ANDRZEJCZAK,

2015). It is estimated that about 5 % of the world's adult population used an illicit drug at least once in 2015 (UNODC, 2017). In addition, the drug abuse market is expanding. New DA have been created in recent years, being more potent and with greater side effects, causing the number of intoxications by DA to increase, as well as their associated fatal events (PICHINI et al., 2018; POURMAND et al., 2018; ZAAMI et al., 2018).

As a result of this scenario, the uncontrolled use of drugs by the population has become one of the costliest social phenomena for the health and justice system. The consumption of DA significantly affects all age groups and social environments and currently occurs in an individualized and abusive way, due to the enormous quantity of substances available in the market and ease of acquisition, elements that contribute to the dissemination and initiation of consumption (BUSH, AUTRY, 2002; MACHADO, MIRANDA, 2017). In addition, their consumption has also been associated with a greater involvement in violent deaths (LEMOS et al., 2019).

There are a number of challenges in implementing a drug control system, in the violence generated by illicit drug trafficking, in the rapid evolutionary nature of new psychoactive substances, and in situations that result in human rights violations (UNODC, 2017). There are also disagreements regarding the model of care for people who use drugs to be adopted by the Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS), which often has a care model only centered on abstinence and without much focus on guiding harm reduction, which could lead to fewer cases of poisoning (MACHADO et al., 2020).

In Brazil, one source of data on the various types of intoxication occurring in the national territory is through the National System of Toxic-Pharmacological Information (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, SINITOX). SINITOX has as its main function the coordination, collection, and compilation of intoxication data (for medicines, drugs or pesticides, for example) and intoxications reported in the country (SINITOX, 2020a).

Toxicological records are currently being carried out by the Information and Toxicological Assistance Centers (Centros de Informação e Assistência Toxicológica, CIATs), located in all regions of the country. Some of these centers are also part of the so-called National Network of Information Centers and Toxicological Assistance (Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica, RENACIAT). Notifications are sent from CIATs or RENACIAT to SINITOX, which is responsible for the consolidation and annual dissemination of data, at the national level (SINITOX, 2020a; 2020b).

However, the inconsistency in the sending of information by CIATs can cause gaps in the

evaluated data. Thus, it was necessary that a second database be evaluated in comparison so that the epidemiological profile was established. The Information System for Notifiable Diseases - Information Technology Department of the Public Health Care System - SUS (SINAN-DATASUS) database was chosen, which also gathers information on poisoning by DA (BRASIL, 2021).

SINAN gathers information on notifications, investigations and monitoring of diseases, injuries and public health events in public and private health services throughout the national territory. The system is mainly fed by data on diseases and conditions, which appear on the National List of Compulsory Notification Diseases, which doctors, other health professionals responsible for public and private health services, and patient care providers inform. States and municipalities can include other major health problems in their region (BRASIL, 2009a; 2017).

The main objective of the creation of SINAN was to try to remedy the difficulties of the Compulsory Disease Notification System (Sistema de Notificação Compulsória de Doenças, SNCD), created from the institution of the National Epidemiological Surveillance System, by decree No. 78.231, 12/08/1976 and by Law No. 6,259, 30/10/1975, which established rules on compulsory disease reporting (BRASIL, 1976; 2009a).

The SINAN data contribute to the investigation process and support the analysis of this information with the realization of a dynamic diagnosis in the occurrence of an event in the population, providing information on the epidemiological reality to assess the risk to which people are subject, helping decision-making by health authorities and health planning (BRASIL, 2018).

Therefore, a study that demonstrates epidemiological data on existing drug abuse, in the current context of the rampant occurrence of substance abuse, is essential to enable knowledge of such a profile and allow the creation of public health policies that aim to monitor and to preserve individuals who are in a vulnerable situation. Thus, the objective of this work is to build the epidemiological profile of DA poisonings that occurred in the national territory, through the correlation between the SINITOX and DATASUS - SINAN databases.

METHODS

For the analysis of the epidemiological profile of intoxication by DA, data from all the years available in SINITOX were used, available on the website <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. The participation in sending information from each CIAT to SINITOX was also analyzed by year of notification. In SINITOX, there is a separation of the categories of DA and medications, these substances belonging to the medication class are included in the item "toxic agent: medication", therefore, in this study, only data referring to DA were considered, so that medications such as benzodiazepines and barbiturates did not fall into this category of drugs of abuse. Thus, considering the data referring to DA, nineteen years were analyzed, comprising the years from 1999 to 2017 evaluating variables of age group, circumstance, occurrence zones, gender, evolution and deaths.

In order to compare, the data collection was also carried out on the basis of DATASUS – SINAN, available on the website <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/>, on DA intoxication. The same topics found in SINITOX were collected, so that the data from the two databases could be compared. Additionally, data were collected on race, education, national distribution of intoxications by region and

diagnostic confirmation criteria in DATASUS-SINAN. As the data are available in SINAN up to May 2020, these most current data were also analyzed. The collection of information in the databases was carried out from June 11, 2020 to January 4, 2021.

RESULTS

Initially, participation of each of the CIATs in the SINITOX statistics from 1999 to 2017 was verified. Data were not always sent continuously by all centers, and there may be divergence of the real values (Table 1).

After collecting data from the tables provided by SINITOX, they were then compiled, evaluated and systematized. When observing the age group in which the intoxications occur, it is noticed that young people from 20 to 29 years are the main victims of drug intoxication (32.16 %). The ranges of 30 to 39 and 40 to 49 also present high intoxication rates of 22.64 % and 14.19 %, respectively. Adolescents aged 15 to 19 years, although representing a lower percentage than the main intoxicated groups, presented a significant result (13.54 %). Poisoning rates decline at other ages, being 6.18 % from 50 to 59 years old and 3.22 % from 10 to 14 years old. In the age groups of the elderly, we found 1.94 % from 60 to 69 years old, 0.43 % from 70 to 79 years old and 0.19 % in the group above 80 years old. In children, we observed rates of 0.47 % for children under 1 year old, 1.40 % for 1 to 4 years old and 0.53 % for 5 to 9 years old. The ignored data on age represented 3.10 %.

Evaluating the gender of intoxicated individuals, it was estimated that among the 75028 DA intoxications recorded from 1999 to 2017, 74.40 % of the victims were male, while women account for only 24.81 % of intoxications, and ignored gender data represented 0.79 %.

When analyzing the data of intoxication by circumstance, it is observed that abuse is the main circumstance of intoxication (83.87 %), followed by self-extermination (4.55 %) and individual accident (3.71 %). Other circumstances were less relevant in relation to the number of cases but include circumstances leading to intoxications such as: abstinence (2.98 %), violence/homicide (0.54 %), misuse (0.28 %), food intake (0.25 %), occupational factors (0.14 %), attempted abortion (0.12 %), collective accident (0.06 %), self-medication (0.05 %), administration error (0.02 %), therapeutic use (0.02 %), and environmental accident (0.01 %). Inadequate medical prescription, a possible cause of intoxication, was not associated with any case of DA intoxication. The data on the circumstances classified as ignored, represented 2.28 % and others represent 1.11 %.

Regarding evolution, 67.47 % of the cases evolved to cure, followed by unconfirmed cure (5.57 %) and sequelae (1.19 %). The death cases represented 1 % of the total amount registered. Other categorizations of evolution were: death (other circumstance) 0.09 %, others 7.77 % and ignored 16.99 %. Of the 682 deaths due to drug intoxication reported by SINITOX, males represent 78.30 %, females 12.61 % and 9.09 % ignored. The age group with the highest number of deaths was 30 to 39 years (24.82 %), with 20 to 29 years 19.74 %, and 40 to 49 19.01 % representing the total deaths related do DA intoxication. There were in the period, records of only one death in each category: children under 1 year old, 5 to 9 years old, and over 80 years old. Other age groups reported were: 1 to 4 years (0.87 %), 10 to 14 years (0.58 %), 15 to 19 years (4.64 %), 50 to 59 years (13.06 %), 60 to 69 years (4.93 %), 70 to 79 years (1.74 %), and ignored representing 10.16 %.

Of the various circumstances of death from poisoning by DA, the main was abuse (74.31 %), followed by

attempted suicide (8.27 %). Others that had less relevant results were: abstinence (1.89 %), individual accident (1.60 %), food intake (0.29 %), violence / homicide (0.29 %), misuse (0.29 %) and collective accident (0.15 %). However, it was also observed that the following circumstances did not correlate with any deaths: occupational factors, attempted abortion, self-medication, administration error, therapeutic use, environmental accident, and inadequate medical prescription. Those that were classified as ignored represented 11.32 % and other 1.60 %.

Finally, the distribution of intoxications according to their area of occurrence and the period of the year in which they occur most was also evaluated. There is a significant predominance of intoxications in the urban area (83.29 %), in relation to the rural area (7.84 %), and 8.87 % represents the ignored data.

The authors of the present work carried out an additional search in the DATASUS - SINAN database, which also summarizes the data on intoxications that occurred in the national territory up to the period of May 2020. All evaluated criteria such as gender, status of occurrence, area and evolution, obtained the same results in the two databases, except age, due to the age criterion used by DATASUS - SINAN being different from that described in SINITOX. According to DATASUS - SINAN, there was a predominance of the male population in the intoxicated profile (74.44 %), while women represent 25.54 % and ignored 0.01 %. The most affected age group was 20 to 39 years old (56.93 %), followed by 40 to 59 years old (21.44 %), 15 to 19 years old 14.09 %, and 10 to 14 years old 2.65 %. At higher ages, we found 1.65 % from 60 to 64 years old, 0.95 % from 65 to 69 years old, 0.68 % from 70 to 79 years old and 0.17 % over 80 years old. At ages from 05 to 09 years old 0.18 %, 0.38 % from 01 to 04 years old, and 0.87 % below 1 year old were found.

Regarding the intoxication circumstance, DATASUS - SINAN found that abuse was the main trigger (75.06 %), followed by habitual use (11.97 %) and attempted suicide (2.81 %). Other less relevant circumstances were: food intake (2.08 %), accidental (0.92 %), homicide / violence (0.14 %), environmental (0.11 %), self-medication (0.1 %), administration error (0.08 %), attempted abortion (0.07 %), therapeutic use (0.06 %), and medical prescription (0.03 %). Ignored represented 5.7 % and other 0.87 %.

Regarding the evolution of these intoxications, the majority evolved with a cure without sequelae (70.46 %), followed by a cure with sequelae (5.09 %) and death (1.51 %). Deaths from other causes account for 0.5 %, loss of follow-up 4.92 % and ignored 17.52 %.

Observing the area of occurrence of intoxications, it was possible to see a higher occurrence of those in urban areas (91.59 %), followed by rural areas (3.37 %) and peri-urban areas (0.54 %); ignored represents 4.51 %. It was also possible to observe from the DATASUS - SINAN data that there was a predominance of mixed race (33.86 %), followed by white race (28.89 %), black race (5.51 %), oriental race (0.48 %) and finally, indigenous race (0.14 %), the ignored race was 31.12 %.

In addition it was possible to analyze the profile of the intoxicated according to schooling. There was a predominance of intoxication among individuals with schooling from the 5th to the 8th grade (9.14 %), followed by those with complete high school (8.60 %) and incomplete high school (6.87 %). Complete elementary education represents 5.16 %, incomplete 1st to 4th grade of fundamental education 3.19 %, complete 4th grade 1.82 %, incomplete higher education 1.05 %, complete higher education 0.98 %, illiterate 0.76 % and categorized as not applicable were 1.31 %. However, the educational variable was

not collected for most individuals (61.12 %), and was not provided or ignored.

When analyzing the national distribution of intoxications by region, the highest concentration of these events occurred in the Southeast (62.18 %), followed by the Northeast (15.46 %) and South (13.34 %). A total of 6.45 % came from the Midwest and 2.57 % from the North. Observing the capitals, those most affected by the intoxications were São Paulo (56.61 %), Curitiba (6.79 %) and Rio de Janeiro (6.26 %). Other relevant capitals were Belo Horizonte (4.27 %), Manaus (4.18 %), Natal (3.61 %), Brasília (2.67 %), Fortaleza (2.35 %), João Pessoa (2.29 %) and Recife (2.07 %). The other capitals had results below 2 %.

Finally, in relation to the confirmation of intoxications, it was observed that for the most part, only clinical (54.10 %) or clinical-epidemiological criteria (36.84 %) were used to confirm the diagnosis of intoxications. In turn, clinical-laboratory confirmation was less used (3.11 %) and 5.95 % were ignored.

Regarding the data found in the two databases analyzed, although the intoxicated population is virtually the same, important differences were observed in the number of notifications and years notified. A notable difference was also observed between the number of intoxications and deaths recorded by both systems. In both databases, the intoxication reports are complete for 2017, while the years 2018 to 2020 are not available in the SINITOX database. Regarding deaths, there are no data available for the years 1999 to 2004 and for the year 2006 in DATASUS - SINAN and the years 2018 to 2020 are not available on SINITOX. These differences between number of intoxications and deaths reported in SINITOX and DATASUS - SINAN can be seen in Table 2.

Table 1: Participation of CIATs in sending data on intoxications for drugs of abuse, from 1999 to 2017.

Situation of the center	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Active	32	31	32	33	33	34	34	37	37	36	36	35	33	34	34	34	34	34	34
Inactive	1	1	7	7	3	5	3	5	6	10	11	10	9	13	18	14	15	15	20
Partial Participation	–	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
% of Participation	96.9	96.8	78.1	78.8	90.9	85.3	91.2	86.5	83.8	72.2	69.4	71.4	72.7	61.8	47.1	58.8	55.9	55.9	41.2

CIATs: Information and Assistance Toxicological Centers. **SINITOX:** National System of Toxic-Pharmacological Information (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Source: Data extracted from SINITOX.

Table 2: Comparison of intoxications and deaths of SINITOX and DATASUS – SINAN from 1999 to 2020.

Year	Intoxication																						
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
SINITOX	2654	1180	1492	2127	2676	2931	3587	4477	3872	3870	6944	7015	6787	7998	4334	3352	3659	3330	2743	*	*	*	
DATASUS	5	16	9	7	8	7	12	14	1020	1872	3051	3881	6421	9237	12133	13617	12348	13130	17869	21221	21769	4980	
Death																							
SINITOX	21	7	13	11	34	34	58	42	65	61	61	51	51	39	27	16	27	55	16	*	*	*	
DATASUS	*	*	*	*	*	*	2	*	15	41	37	46	79	108	144	216	324	325	207	136	108	34	

*No data available. **SINITOX:** National System of Toxic-Pharmacological Information. **DATASUS – SINAN:** Information Technology Department of the Public Health Care System – SUS (DATASUS) - Notifiable Diseases Information System. Source: Data extracted from SINITOX (available until the year 2017, updated on 25/05/2020) and DATASUS (updated on 13/05/2020, subject to review).

There is an important difference in the data analyzed and processed by both databases. While SINITOX evaluates only evolution, gender, zone, distribution per semester, age group and circumstance, DATASUS -SINAN also assesses social aspects such as schooling, clinical aspects of intoxications and their validation, as well as an analysis of all capital intoxications, states, and regions of the country. Such data are absent in SINITOX.

DISCUSSION

According to the analyzes carried out from the SINITOX and DATASUS - SINAN databases, we determined a profile common to the variables that were possible to be observed. Young men, aged 20-39, coming from urban areas who are predominantly intoxicated by abuse compose such profile.

A parallel analysis can be made with the profile of DA users of the research developed by Almeida and collaborators (2014). It evaluated in a CAPSAD modality III (24 h) in the city of João Pessoa in Paraíba with data from 706 users, and observed the majority of male users (86.69 %), mixed race (66.15 %), with low education and are, respectively, between 21 and 30 (31.02 %), 31 to 40 (27.05 %) and 41 to 50 years old (20.96 %). These results resemble those found in the present study.

It can also be observed that the intoxications caused by DA, found by Oliveira and collaborators (2005) in the Municipal Emergency Room of Juiz de Fora (Minas Gerais state), were predominant among young male adults, aged 20 to 30 years, caused mainly by misuse. This situation was also repeated in records of an information and toxicological assistance center in the municipality of Maringá; in the 77 records of intoxication by illicit drugs

registered in the notification and care forms, the main profile was of male adults aged between 20 and 29 years (RABELO et al., 2007).

According to the Brazilian Report on Drugs (2009), women have a greater perception of serious risk of drug use, which can lead to less frequent and intense consumption, generating fewer cases of intoxication in relation to men (BRASIL, 2009b). An analysis carried out by Bochner and Freire (2020) from 2010 to 2015 showed that in this period, as a result of intoxication by drugs of abuse, the risk of dying was five times higher among men than among women in Brazil.

The fact that the gender with the highest number of intoxications is male can also be explained by social factors: culturally, male and female roles have stereotypes that determine behavior limits that favor male drug use; consequently this gender ends up presenting a higher number of intoxicated individuals (ALVES, KOSSOBUDZKY, 2002).

Reis and collaborators (2013) reported that all male hospitalizations with a diagnosis of intoxication, registered in a center of information and toxicological assistance in Paraná, were due to DA abuse. Although few studies have been carried out with the aim of evaluating the profile of DA poisoning, the authors of the studies previously described also found results similar to those of the present study.

The large number of DA poisonings in the younger population may be related to the concomitant and abusive use of alcohol and energy drinks based on caffeine, taurine and carbohydrates. In addition, the use of multiple substances is more frequent in this population (BASTOS et al., 2017; BOCHNER, FREIRE, 2020).

Addiction caused by DA leads to tolerance, which is defined as decreasing the effect of a drug with continued use, so that there is increased need for drug use. As a result, users tend to increase the doses used, leading to abuse, increasing the risk of overdose and consequently causing intoxication (SWIFT, LEWIS, 2009).

The index of other circumstances, such as self-extermination, is relatively low (4.55 %), because DA are not considered the first-choice substances for these purposes, with medicines and pesticides being the main choices (MACHADO, SANTOS, 2015; SANTOS et al., 2013).

Oliveira and collaborators (2005) observed that DA poisoning tends to have a very low mortality rate, having no cases recorded in his study and being only 1 % in the present study. Regarding cure rates, it was estimated that 67.47 % of the intoxicated patients evolved to cure.

Regarding education, we obtained results similar to Santana and collaborators (2020), where there was a prevalence of intoxicants who had up to the 8th grade (43.5 %) in admissions to an adult intensive care unit of a teaching hospital, located in the northwest region from the State of Paraná, from January 2011 to December 2015, notified to the Poison Control Center and with medical diagnoses or complications related to the consumption of DA. It was also possible to observe the prevalence of males (89.13 %) and age profile of the majority of young adults of economically active age.

However, this information on schooling should be viewed with caution, as in both cases the information on schooling neglected or not informed was expressive. According to the III National Survey on Drug Use by the Brazilian Population (2017), the level of education varies greatly in relation to the

type of drug being used. The most recurrent use of legal drugs such as alcohol and tobacco is by the population with less years of study, and the use of illicit drugs by those who have completed high school or incomplete higher education (BASTOS et al., 2017; SANTANA et al., 2020).

With the III National Survey on Drug Use by the Brazilian Population (2017), we can also make a comparison in relation to the regions of higher consumption and intoxications. According to the study, there is a higher prevalence of consumption in metropolitan regions, capitals and large municipalities in relation to non-metropolitan, non-capitals and small and medium-sized municipalities. A greater number of drug users of abuse is also found in the southeast, followed by northeast and south (BASTOS et al., 2017).

Such data are also corroborated by a study carried out by the Brazilian Ministry of Health when comparing intoxications by area of occurrence, where higher rates of drug use were observed in the urban area than in the rural area, except smoking and current use of alcoholic beverages, for the results obtained in the two areas of occurrence (BRASIL, 2011).

It is also important to evaluate the outlook for DA intoxication not only in statistical terms, but also to analyze three main factors: the profile of the substance of abuse, the profile of the DA user, and the circumstances that encourage the use of these substances. First, it is necessary to classify DA according to their legal status. They can be divided into two groups: legal and illicit. The former has legal status support for their production, distribution, and consumption and are not criminalized. The latter, however, do not have legal support and their production, sale and use are punishable by law (CARLINI et al., 2011; MUAKAD, 2008).

Among the licit DA, alcohol is one of the most commonly used and causes the most deaths worldwide, accounting for up to 5.9 % of annual deaths on a global scale (WHO, 2014). This is also the most correlated with hospitalizations for DA and is responsible for causing numerous pathologies throughout life (NOTO et al., 2002; SANTANA et al., 2020). Other licit psychoactive substances associated with intoxication are several classes of drugs: depressant drugs (benzodiazepines, barbiturates, codeine and morphine) and stimulants (nicotine, caffeine and amphetamines) being important in the context of intoxications (CENPRE, 2020; MUAHAD, 2008; UNODC, 2017). In SINITOX the intoxications associated with these substances belonging to the class of medication are inserted in the item "toxic agent: medication", which represents the major cause of intoxications, having much higher numbers when compared to DA intoxications (SINITOX, 2020c).

Regarding illicit drugs, marijuana stands out as the most widely used drug on a global scale. Its consumption is followed by that of ecstasy, opiates, cocaine and amphetamines. DA users have a high number of disability-adjusted life years (DALYs) caused by diseases associated with the use of substances of abuse, with increased mortality and morbidity from their consumption in the last decade (UNODC, 2017).

It is also necessary to evaluate the biopsychosocial-cultural aspect of the intoxicated, since the intoxication must be evaluated from several different scopes in order to draw a more reliable profile of the intoxicated. Socioeconomic, occupational and cultural situations may also influence the rates of intoxication. Furthermore, neuropharmacological and genetic characteristics may also influence intoxications (MARANGONI, OLIVEIRA, 2013; MUAHAD, 2008; MUAHAD, 2013; NASCIMENTO et al., 2007; PEREIRA, MIGLIAVACCA,

2014; SILVA et al., 2013).

Finally, it is important to highlight the limitations of the present study. The information shared by SINITOX is a compilation of data about cases of intoxication, which occurred in the national territory and were notified to CIATs (SINITOX, 2020a). These centers are specialized units that provide information to the population and to health professionals, as well as guidance on diagnosis, prognosis, therapeutics and how to prevent intoxications (BRASIL, 2005). Therefore, while there are well-established systems of data collection in the country, SINITOX still depends on the full functioning and cooperation of CIATs to function and provide realistic data. Since 2008, the transfer of information has not occurred systematically, in addition to a decrease in the participation of these centers in the statistics of the system. Data not provided by CIATs to SINITOX are not available for consultation, representing stagnation in the construction of intoxication profiles in the country.

Additionally, in terms of reporting, many CIATs have specific notification tokens, which often leads to disagreements in the classification of intoxication cases (BRASIL, 2005; SANTANA et al., 2011). Therefore, it can be observed that the notifications are not standardized either by the lack of standardization of the notification forms, or by the lack of instruction of the professionals who work in the registration phases, which qualitatively compromises the data of the intoxications (SANTANA et al., 2011). In addition, the sending of data by CIATs to SINITOX is not compulsory; thus, the information disclosed by this system refers only to the centers that send data spontaneously, causing discontinuity in the processing of these data by the system and making it difficult to analyze the trends over a period of time (AZEVEDO, 2006).

Unfortunately, since not all national CIATs are involved in sending data to SINITOX, the data obtained is not completely reliable for the real scenario. In relation to DATASUS - SINAN, it is important to emphasize that this database has important information gaps. Only in recent years the data from the DATASUS - SINAN has been shown to be statistically and numerically relevant. Thus, as with the SINITOX database, it is important to analyze the data extracted from this type of database with caution.

CONCLUSION

It is possible to conclude that the profile of intoxications by DA in Brazil is currently composed of young men people living in urban areas intoxicated by abusive use. Most intoxicated individuals were cured of DA intoxications.

Finally, this study is relevant, considering that knowing the profile of drug abuse intoxications in a given population, it is possible to identify potential risk conditions to which individuals are exposed and prevention and control measures can be proposed. Further studies are needed on this topic, so that effective strategies are proposed in order to reduce the number of cases of intoxication by DA in Brazil.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Universidade de Itaúna (UIT) and Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), for the support offered to research carried out. This study was carried out with the support of Minas Gerais State Research Support Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG) and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES) – Financing Code 001.

CONFLICT OF INTEREST:

Nothing to declare.

REFERENCES

- ALMEIDA, R.A.; ANJOS, U.U.; VIANNA, R.P.T.; PEQUENO, G.A. Perfil dos usuários de substâncias psicoativas de João Pessoa. **Saúde em Debate**, v.38, n.102, p.526-538, 2014.
- ALVES, R.; KOSSOBUDZKY, L.A. Caracterização dos adolescentes internados por álcool e outras drogas na cidade de Curitiba. **Interação em Psicologia**, v.6, p.65-79, 2002.
- APA. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Text Revision. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV- TR**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. p. 943.
- AZEVEDO, J.L.S. **A importância dos centros de informação e assistência toxicológica e sua contribuição na minimização dos agravos à saúde e ao meio ambiente no Brasil**. 2006. [Master's dissertation]. Universidade de Brasília (UnB). Brasília.
- BASTOS, F.I.P.M.; VASCONCELLOS, M.T.L.; BONI, R.B.; REIS, N.B.; COUTINHO, C.F.S. **III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT. 2017. 528 p.
- BOCHNER, R.; FREIRE, M. M. Análise dos óbitos decorrentes de intoxicação ocorridos no Brasil de 2010 a 2015 com base no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). **Ciência & Saúde Coletiva**, v.25, n.2, p.761-772, 2020.
- BRASIL. Presidência da República. Decreto no 78.231, de 12 de agosto de 1976. Regulamenta a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 12 out 1976. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1970-1979/D78231.htm. Accessed in 09 Mar 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n.19, de 03 de fevereiro de 2005. Available from: https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RDC_19.pdf. Accessed in 09 Mar 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde: falando sobre os sistemas de informação em saúde no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009a. 2 v. (Série B. Textos Básicos de Saúde). Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia_brasileira_sistemas_saude_volume2.pdf. Accessed in 09 mar 2021.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Relatório brasileiro sobre drogas. Brasília, DF; 2009b. 364 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Pesquisa de conhecimento, atitudes e práticas na população brasileira. Brasília, DF; 2011. 126 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação MS/GM nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 03 out 2017; Seção 1:suplemento, página 288. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html. Accessed in 09 mar 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Instruções para preenchimento da Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.42p.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Informática. DATASUS. Acesso à Informação. TABNET. Epidemiológicas e Morbidade. Doenças e Agravos de Notificação - 2007 em diante (SINAN). Intoxicação Exógena. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/Intoxbr.def>. Accessed in 04 jan 2021

BUSH, D.M.; AUTRY, J.H. Substance abuse in the workplace: epidemiology, effects, and industry response. **Occupational Medicine**, v.17, p.13-25, 2002.

CARLINI, E.A.; NAPPO, A.S.; NOTO, A.R.; SANCHEZ, Z.V.D.M.; MOURA, Y.G.; CARLINI, C.M.A.; OPALEYE, E.S.; TONDOWSKI, C.S.; LOCATELLI, D.P. **Livreto informativo sobre drogas psicotrópicas**. 5a ed. Brasília (DF): Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas; 2011. p. 66.

CENPRE. Centro Regional De Estudos, Prevenção E Recuperação De Dependentes Químicos. Drogas - Intoxicação por Drogas. Available from: <http://www.cenpre.furg.br/index.php/drogas?id=75> . Accessed in 23 Jun 2020.

DEA. DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION. **Drugs of abuse: A DEA resource guide**. Drug Enforcement Administration. U.S. Department of Justice; 2017. 93 p.

GOFORTH, H.W.; MURTAUGH, R.; FERNANDEZ, F. Neurologic Aspects of Drug Abuse. **Neurologic Clinics**, v. 28, p.199-215, 2010.

LEMOES, Y.V.; WAINSTEIN, A.J.A.; SAVOI, L.M.; LAGE, A.P.D. EPIDEMIOLOGICAL and toxicological profile of homicide victims in a legal medicine unit in Brazil. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, v.65, p.55-60, 2019.

MACHADO, A.R.; MIRANDA, P.S.C. Fragmentos da história da atenção à saúde para usuários de álcool e outras drogas no Brasil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v.14, p.801-21, 2017.

MACHADO, A.R.; MODENA, C.M.; LUZ, Z.M.P. O que pessoas que usam drogas buscam em serviços de saúde? Compreensões para além da abstinência. **Interface (Botucatu)**, v.24: e190090, 2020.

MACHADO, D.B.; SANTOS, D.N. Suicídio no Brasil, de 2000 a 2012. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.64, n.1, p. 45-54, 2015.

MARANGONI, S.R.; OLIVEIRA, M.L.F. Fatores desencadeantes do uso de drogas de abuso em mulheres. **Texto & Contexto Enfermagem**, v.22, p.662-670, 2013.

MUAKAD, I.B. Reflexões sobre a intoxicação canábica. **Revista Ministério Público**, São Paulo, p.78-89, 2008.

MUAKAD, I.B. Anfetaminas e drogas derivadas. **Revista da Faculdade de Direito**, v.108, p.545-572, 2013.

NASCIMENTO, E.C.; NASCIMENTO, E.; SILVA, J.P. O uso de bebidas alcoólicas e anfetaminas entre caminhoneiros. **Revista Saúde Pública**, v.41, p. 290-3, 2007.

NOTO, A.R.; MOURA, Y.G.; NAPPO, A.S.; GALDURÓZ, J.C.F.; CARLINI, E.A. Internações por transtornos mentais e de comportamento decorrentes de substâncias psicoativas: um estudo epidemiológico nacional do período de 1988 a 1999. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.51, p.113-21, 2002.

OLIVEIRA, L.H.; RESENDE, A.B.; NADALIN, B.A. Avaliação epidemiológica das intoxicações exógenas agudas atendidas no Pronto Socorro municipal de Juiz de Fora. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.15, p.157-63, 2005.

PEREIRA, D.R.; MIGLIAVACCA, E.M. Aspectos da compulsão à repetição na toxicomania. **Cadernos de psicanálise - RJ**, v.36, p.71-87, 2014.

PICHINI, S.; SOLIMINI, R.; BERRETTA, P.; PACIFICI, R.; BUSARDÒ, F.P. Acute Intoxications and Fatalities From Illicit Fentanyl and Analogues: An Update. **Therapeutic Drug Monitoring**, 40:38-51, 2018.

POURMAND, A.; MAZER-AMIRSHAHI, M.; CHISTOV, S.; L.I, A.; PARK M. Designer drugs: Review and implications for emergency management. **Human & Experimental Toxicology**, v.37, p.94-101, 2018.

PRATTA, E.M.M.; SANTOS, M.A. Levantamentos dos motivos e dos responsáveis pelo primeiro contato de adolescentes do ensino médio com substâncias psicoativas. **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v.2, p.1-17, 2006.

RABELO, J.F.; FARIA, S.T.; BERNARDY, C.C.F.; OLIVEIRA, M.L.F.O. Drogas ilícitas: registros de um centro de informação e assistência toxicológica do município de maringá, PR, 2004 -2005. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v.11, p.77-81, 2007.

RAUP, L.M.; ADORNO, R.C.F. Jovens em situação de rua e usos de crack: um estudo etnográfico em duas cidades.

Revista Brasileira Adolescência e Conflitualidade, v.4, p.52-67, 2011.

REIS, L.M.; MARTINS, B.F.; GAVIOLI, A.; MATHIAS, T.A.F.; OLIVEIRA, M.L.F. Saúde do homem: internações hospitalares por intoxicação registradas em um centro de assistência toxicológica. **Escola Anna Nery**, v.17, p.505-511, 2013.

SANTANA, R.A.L.; BOCHNER, R.; GUIMARÃES, M.C.S. Sistema nacional de informações tóxico-farmacológicas: o desafio da padronização dos dados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, p.1191-1200, 2011.

SANTANA, C.J.; HUNGARO, A. A.; CRISTOPHORO, R.; ELVIRA, I. K. S.; GAVIOLI, A.; OLIVEIRA, M. L. F. Characterization of patients intoxicated by drug use in intensive care. SMAD, **Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v.16, n.1, p.1-8, 2020.

SANTOS, A.S.; LEGAY, L.F.; LOVISI, G.M. SUBSTÂNCIAS tóxicas e tentativas e suicídios: considerações sobre acesso e medidas restritivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.21, p.53-61, 2013.

SILVA, M.L.; SANTOS, N.M.R.; BARNABÉ, V.; VALENTI, V.E. Risk factors that may signify a propensity to the use of drugs in students at a public university. **Journal of Human Growth and Development**, v.23, p.346-351, 2013.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. Missão. 2020a. Available from: <https://sinitox.iciet.fiocruz.br/missao>. Accessed in: 11 jun 2020.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. História. 2020b. Available from: <http://sinitox.iciet.fiocruz.br/historia>. Accessed in: 11 jun 2020.

SINITOX. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS. Dados Nacionais. 2020c. Available from: <https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>. Accessed in: 11 Jun 2020.

SWIFT, R.M.; LEWIS, D.C. Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas. In: GOLAN, D.E.; TASHJIAN J.R., A.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 260-278.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. **World Drug Report 2017**. Viena: United Nations publication, Sales No. E.13.XI.6; 2017. p.130.

WHITEFORD, H.A.; DEGENHARDT, L.; REHM, J.; BAXTER, A.J.; FERRARI, A.J.; ERSKINE, H.E.; CHARLSON, F. J.; NORMAN, R. E.; FLAXMAN, A. D.; JOHNS, N.; BURSTEIN, R.; MURRAY, C. J. L.; VOS, T. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v.382, n.9904, p.1575-86, 2013.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health – 2014** ed. Geneva: World Health Organization; 2014. 376 p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Substance abuse. Available from: http://www.who.int/topics/substance_abuse/en/. Accessed in: 10 May 2018.

ZAAMI, S.; GIORGETTI, R.; PICHINI, S.; PANTANO, F.; MARINELLI, E.; BUSARDÒ, F.P. Synthetic cathinones related fatalities: an update. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.22, p.268-274, 2018.

ZAWILSKA, J.B.; ANDRZEJCZAK, D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - A complex problem to face. **Drug and Alcohol Dependence**, v.157, p.1-17, 2015.



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

www.crfmg.org.br
