

# Brazilian Journal of — **HEALTH AND PHARMACY**

*Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais*

**Volume 7, Número 3, 2025**



**CRFMG**

Conselho Regional de Farmácia  
do Estado de Minas Gerais

## Saúde Pública e Tecnologia Farmacêutica: doenças, desafios e desenvolvimento tecnológico.

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3-1>

### Prezados leitores e colaboradores

É com muita satisfação que apresentamos mais uma edição da revista científica **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**: o volume 7, número 3. Nesta edição, trazemos temas importantes e desafiadores para a Saúde Pública no Brasil, além de inovação na área de Tecnologia Farmacêutica. Os artigos abordaram questões que afetam diretamente a saúde da nossa população, como doenças de grande impacto epidemiológico, incluindo hanseníase e diabetes mellitus, que ainda representam desafios no diagnóstico, controle e tratamento. Além disso, abordaram a resistência antimicrobiana decorrente de micropoluições ambientais por fármacos e a tecnologia farmacêutica na fabricação de um comprimido de olanzapina, um medicamento antipsicótico usado no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar.

Detalhando um pouco melhor, o primeiro artigo avaliou a qualidade de vida de pacientes idosos portadores de diabetes mellitus 1 e 2 em uma unidade básica de saúde. Entre os diversos resultados apresentados, o estudo mostra uma adesão parcial da população participante em relação às medidas de controle glicêmico e aos hábitos de vida saudáveis. Entre outros fatores relevantes, o estudo discute a importância da adesão ao tratamento medicamentoso no controle glicêmico.

O segundo artigo, que se destaca por seu caráter inovador, teve como objetivo determinar e comparar as propriedades físico-químicas das matérias-primas de diferentes fornecedores de olanzapina. Propôs um comprimido de liberação imediata composto de olanzapina fabricado por compressão direta.

A hanseníase, doença infectocontagiosa que, apesar de antiga, ainda representa um desafio para a Saúde Pública, foi tema do terceiro artigo desta edição. Neste estudo, foi analisada a distribuição epidemiológica dos casos de hanseníase no município mineiro de Governador Valadares, comparando os dados municipais com os registros estaduais e nacionais da doença. Os autores citam a taxa de abandono do tratamento como um importante dado analisado e evidenciam, por meio dos resultados, o desafio que o controle da hanseníase representa.

Fechando esta edição, o quarto artigo aborda a problemática da poluição ambiental com antimicrobianos, fato que contribui para a resistência bacteriana. Este trabalho teve por objetivo identificar bactérias gram-negativas resistentes à colistina e minociclina em efluente de uma estação de tratamento de esgoto em Minas Gerais. Os resultados mostram a recuperação de isolados resistentes simultaneamente aos antimicrobianos colistina e minociclina, além de evidenciar mecanismo de resistência transferível à colistina.

Os artigos desta edição nos permitem refletir sobre a importância da atuação farmacêutica no objetivo de mitigar os desafios enfrentados pela Saúde Pública, por meio do estabelecimento de uma assistência farmacêutica consolidada, com ações que garantam o acesso e contribuam para a adesão ao tratamento, trabalhando pela promoção da saúde. Além disso, ressalta-se a importante contribuição dos profissionais farmacêuticos no desenvolvimento tecnológico mediante o estabelecimento de novos produtos ou processos, com qualidade adequada aos padrões estabelecidos pelos órgãos reguladores, e que atendam as necessidades da população assistida.

### Profa. Dra. Sandra Bertelli Ribeiro de Castro

Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM)  
Membro do Corpo Editorial BJHP

**EDITOR CHEFE****Tiago Marques dos Reis***Universidade Federal de Alfenas***EQUIPE EDITORIAL****Cristiane de Paula Rezende***Centro Universitário Newton Paiva***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Leonardo Meneghin Mendonça***Universidade Federal de Juiz de Fora***Maurilio Cazarim***Universidade Federal de Juiz de Fora***Rondinelle Gomes Pereira***Faculdade Anhanguera de Governador Valadares***Wander de Jesus Jeremias***Universidade Federal de Ouro Preto***REVISORES****Ana Júlia Pereira Santinho Gomes***Universidade Federal de São João del-Rei***Ângelo Elias Meri Júnior***Universidade Federal de São João del-Rei***Ariadne Boto Fiorot***Universidade Federal do Espírito Santo***Edilson Martins Rodrigues Neto***Instituto Dr. José Frota (IJF)***Gabriella Freitas Ferreira***Universidade Federal de Juiz de Fora***João Eustáquio Antunes***Universidade Federal de Juiz de Fora***Fernanda Teixeira Silva***EBSERH***Lauro César da Silva Maduro***Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus**Governador Valadares***Lucas Borges Pereira***Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos**Dr. Paulo Prata (FACISB)***Lucas César Pinheiro***Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)***Luciana Souza Guzzo Costa***Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus**Governador Valadares***Magna Cristina de Paiva***Universidade Federal de São João del-Rei***Simonton de Andrade Silveira***Universidade Federal de Juiz de Fora**Campus Governador Valadares***Waléria de Paula***Universidade Federal de Ouro Preto***CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE MINAS GERAIS****DIRETORIA CRF/MG | GESTÃO 2024/2026****Márcia Cristina de Oliveira Alfenas***Presidente***Christian Francisco De Matos***Vice-presidente***Daniela Cristina de Macedo Vieira***Secretária-geral***Sebastião José Ferreira***Diretor Tesoureiro***SECRETARIA ADMINISTRATIVA****Amanda Fonseca Medeiros****Maria Cláudia Moreira de Faria****Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos****COMUNICAÇÃO****Angelica Hodge****Viviane Tavares****DESIGN****Luana Ramos****TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO****Rafael Fontes****IMAGEM DA CAPA****Adobe Stock****Volume 7, Número 3, Ano: 2025, ISSN: 2596321X  
DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3>**

## 05.

**Qualidade de vida de pessoas idosas portadoras de Diabetes Mellitus em uma unidade básica de saúde de um município do sul de Minas Gerais**

*Quality of life of elderly individuals with Diabetes Mellitus in a primary health care unit in a municipality in southern Minas Gerais*

Thatiane Bárbara de Barros; Larissa Rodrigues de Amorim; Roberta Ferraz Marcellino; Maria Vitória dos Santos Ferronato; Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá

## 23.

**Integrative performance evaluation for the development of olanzapine coated tablets**

*Avaliação integrativa de desempenho para o desenvolvimento de comprimidos revestidos de olanzapina*

Carla Giordani Testa; Livia Deris Prado; Helvécio Vinícius Antunes Rocha

## 48.

**Avaliação dos casos notificados de hanseníase no município de Governador Valadares-MG**

*Assessment of reported cases of leprosy in the municipality of Governador Valadares-MG*

Saulo Venicio Bittencourt Filho; Michel Rodrigues Moreira

## 64.

**Deteção de bactérias gram-negativas resistentes à colistina e minociclina em efluente de estação de tratamento de esgoto doméstico de Minas Gerais, Brasil.**

*Detection of gram-negative bacteria resistant to colistin and minocycline in effluent from a domestic sewage treatment plant in Minas Gerais, Brazil.*

Gabriela de Oliveira Sartori, Ana Beatriz de Castro Costa, Karina Marjorie Silva Herrera, Magna Cristina de Paiva

## **Qualidade de vida de pessoas idosas portadoras de Diabetes Mellitus em uma unidade básica de saúde de um município do sul de Minas Gerais**

*Quality of life of elderly individuals with Diabetes Mellitus in a primary health care unit in a municipality in southern Minas Gerais*

**Thatiane Bárbara de Barros<sup>1\*</sup>; Larissa Rodrigues de Amorim<sup>2</sup>; Roberta Ferraz Marcellino<sup>3</sup>; Maria Vitória dos Santos Ferronato<sup>1</sup>; Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá<sup>1</sup>**

1-Universidade Federal de Alfenas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

2- Universidade Federal de Vila Velha, Vila Velha, Espírito Santo, Brasil.

**Autora Correspondente:** *Thatiane Bárbara de Barros (ORCID: 0000-0002-3597-8602)*

*E-mail: thatiane.barros@sou.unifal-mg.edu.br*

*Data de Submissão: 30/09/2024; Data do Aceite: 16/06/2025.*

**Citar:** BARROS, T.B.; AMORIM, L.R.; MARCELLINO, R.F.; FERRONATO, M.V.S.; PODESTÁ, M.H.M.C. Qualidade de vida de pessoas idosas com Diabetes Mellitus em uma unidade básica de saúde de um município do sul de Minas Gerais. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 5 - 22, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3-2>

### **RESUMO**

O diabetes mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada pela hiperglicemia devida à deficiência ou ausência da ação da insulina, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes em aspectos psicossociais e clínicos. Compreender o perfil sociodemográfico, clínico e os hábitos dessas pessoas é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Este estudo quantitativo, prospectivo e descritivo avaliou a qualidade de vida de idosos com diabetes mellitus tipo 1 e 2, entre 60 e 95 anos, atendidos na Unidade Básica de Saúde Estratégia de Saúde da Família Primavera, em Alfenas (MG), de maio de 2022 a dezembro de 2023. Utilizou-se o questionário Diabetes Quality of Life Measure, validado no Brasil (DQOL-BRASIL). Participaram 73 pacientes, sendo 60,27% mulheres e 41,1% com idade entre 60 e 69 anos. A maioria seguia dieta adequada (57,53%) e poucos faziam atividade física (21,92%). A maioria apresentava comorbidades, especialmente hipertensão arterial (86,3%). O tratamento mais comum foi com antidiabéticos orais (79,45%), sendo 73,97% usuários de metformina. Quanto à glicemia plasmática, 57,53% tinham glicemia de jejum alterada. Nos domínios de qualidade de vida do DQOL, 71,23% relataram satisfação geral com sua vida, enquanto mais de 90,00% indicaram poucas preocupações sociais e vocacionais. Outros domínios também apresentaram escores positivos, indicando uma percepção favorável da qualidade de vida. Os resultados deste estudo demonstraram que os idosos com diabetes mellitus apresentaram maior comprometimento no domínio da satisfação e menores preocupações nas áreas sociais e vocacionais.

**Palavras-chave:** Estilo de vida; Doença crônica; Atenção primária à saúde; Saúde do idoso.

### **ABSTRACT**

Diabetes mellitus is a metabolic syndrome characterized by hyperglycemia due to insulin deficiency or absence, negatively affecting patients' quality of life in psychosocial and clinical aspects. Understanding the sociodemographic profile, clinical conditions, and habits of these individuals is crucial for the development of effective therapeutic strategies. This quantitative, prospective, and descriptive study assessed the quality of life of

elderly individuals with type 1 and type 2 diabetes mellitus, aged 60 to 95 years, attended at the Primary Health Care Unit, Family Health Strategy Primavera, in Alfenas (MG), from May 2022 to December 2023. The Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-BRASIL) questionnaire, validated in Brazil, was used. Seventy-three patients participated, 60.27% of whom were women, and 41.1% were aged between 60 and 69 years. Most followed an appropriate diet (57.53%), and few engaged in physical activity (21.92%). Most participants had comorbidities, particularly hypertension (86.3%). The most common treatment was oral antidiabetic medications (79.45%), with 73.97% using metformin. Regarding blood glucose levels, 57.53% had altered fasting glucose. In the quality of life domains of the DQOL, 71.23% reported overall satisfaction with their life, while over 90.00% indicated few social and vocational concerns. Other domains also showed positive scores, indicating a favorable perception of quality of life. The results of this study demonstrated that elderly individuals with diabetes mellitus showed greater commitment in the domain of satisfaction and fewer concerns in the social and vocational areas.

**Keywords:** Lifestyle; Chronic disease; Primary health care; Elderly health.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pelo aumento dos níveis glicêmicos, decorrente da incapacidade ou ausência da insulina em desempenhar sua função fisiológica. Os principais subtipos da doença são o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que diferem quanto aos mecanismos de desenvolvimento e manejo clínico. Essa condição pode ocasionar diversas complicações em diferentes órgãos e sistemas do corpo (BRASIL, 2006; SAPRA; BHANDARI, 2023).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o DM foi responsável por 1,6 milhão de mortes em 2021 (OMS, 2024). Além disso, segundo dados do Atlas do Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), divulgados pelo Ministério da Saúde, o Brasil ocupa a quinta posição mundial em incidência da doença, com 16,8 milhões de adultos acometidos (20 a 79 anos), e a projeção é que esse número alcance 21,5 milhões até 2030 (BRASIL, 2023).

O manejo do DM requer a adoção de mudanças no estilo de vida, tais como alimentação balanceada, a prática regular de exercícios físicos e o uso contínuo de medicamentos (SALES-PERES et al., 2016; ZHANG et al., 2022; JING et al., 2018). Essas medidas, no entanto,

quando não são acompanhadas de orientações adequadas, podem impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes, especialmente entre os idosos (SOUSA, 2016), uma vez que a doença interfere diretamente no processo de envelhecimento, afetando aspectos emocionais, sociais e financeiros (JING et al., 2018; KASSEM; ARON, 2020; SILVA et al., 2018).

Infelizmente, a qualidade de vida (QV) dos pacientes com DM é consideravelmente reduzida (EDELMAN et al., 2002; TONETTO, 2019) e alguns fatores que influenciam na QV é tipo de DM, uso de insulina, idade, fatores psicológicos, entre outras (PEREIRA, 2021; CHIA, 2007). Diante desse cenário, compreender o impacto da doença na qualidade de vida torna-se essencial para que os profissionais de saúde possam identificar as necessidades específicas desse público e planejar um cuidado individualizado, contribuindo, assim, para a melhoria da qualidade de vida e o controle efetivo do DM (TONETTO, 2019).

Considerando o crescente impacto do DM na qualidade de vida de pessoas idosas, este estudo teve como objetivo avaliar a qualidade de vida de idosos portadores de DM cadastrados em uma Unidade Básica de Saúde, em um município de Minas Gerais. A

pesquisa visa fornecer informações essenciais para o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais eficazes, contribuindo para a promoção da saúde, a prevenção de complicações e a melhoria do bem-estar dessa população.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, realizado por meio da aplicação de instrumentos de avaliação em pessoas idosas com diagnóstico de DM tipo 1 e tipo 2, atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família (ESF) no município de Alfenas, Minas Gerais.

### **Local de estudo**

O município de Alfenas, localizado no estado de Minas Gerais, possui duas universidades que ofertam cursos na área da saúde, incluindo o curso de Farmácia. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (BRASIL, 2018), o município possui uma taxa de mortalidade geral de 5,3 e uma taxa de mortalidade infantil de 14,03. Conta com 225 estabelecimentos de saúde, dos quais 54 prestam atendimento por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo 13 farmácias básicas responsáveis pela dispensação gratuita de medicamentos. A pesquisa foi desenvolvida na Unidade Básica de Saúde (UBS)/ESF Primavera, que atende a uma população de 3.504 usuários, entre os quais 363 são pessoas com diagnóstico de DM.

### **População**

O estudo foi conduzido com 73 pessoas idosas, idade igual ou superior a 60 anos, diagnosticadas com DM tipo 1 e tipo 2 e cadastradas na UBS Primavera. Os endereços desses pacientes foram obtidos por meio dos registros da unidade, possibilitando a realização de visitas domiciliares para o convite à participação na pesquisa.

### **Caracterização clínica, terapêutica e sociodemográfica**

As informações demográficas, econômicas, clínicas e terapêuticas foram coletadas por meio de um questionário sociodemográfico e clínico. Entre os dados levantados, destacam-se: sexo, idade, estado civil, raça, ocupação e escolaridade. Além disso, foram analisadas características clínicas (tempo de diagnóstico, presença de comorbidades, complicações do DM, glicemia plasmática) e terapêuticas (tipo de tratamento e medicamentos utilizados), além dos hábitos de vida dos entrevistados.

A qualidade de vida dos pacientes foi avaliada por meio do questionário DQOL-Brasil, um instrumento validado no Brasil em 2008 por Correr et al. (2008) e amplamente utilizado para mensurar o bem-estar de pessoas com diabetes mellitus. Originalmente desenvolvido em inglês, o questionário contém 44 questões, distribuídas em quatro domínios: satisfação (15 questões), impacto (18 questões), preocupações sociais/vocacionais (sete questões) e preocupações específicas relacionadas ao diabetes (quatro questões).

As respostas do domínio de satisfação são organizadas em uma escala de intensidade, variando de 1 (muito satisfeito) a 5 (nada satisfeito). Já os domínios de impacto e preocupações utilizam uma escala de frequência, cujas opções variam de 1 (nunca) a 5 (sempre). Em ambas as escalas, pontuações mais baixas indicam melhor qualidade de vida. O DQOL é considerado um instrumento de fácil aplicação e apresenta boa confiabilidade tanto para pacientes com diabetes tipo 1 quanto tipo 2.

Variáveis clínicas eleitas para o estudo e parâmetros para categorização e análise

Foram consideradas, para este estudo, as seguintes variáveis clínicas: tempo desde o diagnóstico da doença, presença de comorbidades, ocorrência

de complicações associadas ao diabetes, níveis de glicemia, tipo de tratamento adotado e medicamentos utilizados pelos pacientes.

Para a categorização dos níveis de glicemia em jejum, foram adotados os parâmetros da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2023), que classificam como normoglicemia os valores entre 70 e 100 mg/dL, como pré-diabetes os valores entre 100 e 125 mg/dL, e como diabetes mellitus ou glicemia alterada os valores iguais ou superiores a 126 mg/dL.

Quanto ao tipo de tratamento, os pacientes foram classificados de acordo com o regime terapêutico adotado, a saber: uso de injeção diária de insulina (IDI), uso de antidiabéticos orais (ADO) ou combinação de múltiplas doses diárias de insulina com medicamentos orais (ADMI + ADMO).

### Procedimento e tempo da coleta

As entrevistas individuais foram realizadas entre maio de 2022 e dezembro de 2023, com duração aproximada de 20 minutos cada. Durante as entrevistas, a pesquisadora forneceu todas as informações e esclarecimentos necessários aos participantes, apresentando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados obtidos foram posteriormente organizados e tabulados em planilhas do Microsoft Excel, para análise.

### Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas, sob o parecer nº 5.517.637.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas das pessoas idosas com DM

Foi realizada a avaliação de 73 pessoas idosas com DM cadastradas. A distribuição dos participantes,

de acordo com as variáveis sociodemográficas, está apresentada na Tabela 1. Observou-se predominância do sexo feminino, com maior prevalência na faixa etária entre 60 e 69 anos. A etnia branca foi predominante entre os participantes, e a maioria interrompeu os estudos entre o 1º e o 4º ano do ensino fundamental. Quanto ao estado civil, a maioria dos participantes era casado.

**Tabela 1:** Distribuição dos participantes com diabetes mellitus atendidos na UBS ESF Primavera, segundo variáveis sociodemográficas. Alfenas-MG, n = 73.

| Variáveis Demográficas                   | N  | %     |
|------------------------------------------|----|-------|
| <b>Sexo</b>                              |    |       |
| Feminino                                 | 44 | 60,27 |
| Masculino                                | 29 | 39,73 |
| <b>Faixa etária</b>                      |    |       |
| 60 a 69 anos                             | 30 | 41,10 |
| 70 a 79 anos                             | 27 | 37,00 |
| 80 anos ou mais                          | 16 | 21,90 |
| <b>Raça</b>                              |    |       |
| Branco                                   | 42 | 57,53 |
| Preto                                    | 19 | 26,03 |
| Pardo                                    | 12 | 16,44 |
| <b>Escolaridade<br/>(anos de estudo)</b> |    |       |
| Até 4 anos                               | 59 | 80,82 |
| 5 a 8 anos                               | 4  | 5,48  |
| Mais de 8 anos                           | 10 | 13,70 |
| <b>Estado civil</b>                      |    |       |
| Solteiro                                 | 3  | 4,11  |
| Casado                                   | 41 | 56,16 |
| Viúvo                                    | 25 | 34,25 |
| Divorciado                               | 4  | 5,48  |

### **Análise dos hábitos de vida em pessoas idosas com DM**

Os hábitos de vida das pessoas idosas com DM estão apresentados na Tabela 2. Entre os entrevistados, 57,53% seguiam uma dieta específica para portadores de DM. Quanto à atividade física, 78,08% dos entrevistados relataram não praticar exercícios regularmente. A maioria dos participantes não fumava (73,9%) e 6,8% relataram consumir bebidas alcoólicas. Além disso, apenas 43,84% dos pacientes tinham o hábito de monitorar a glicemia regularmente.

**Tabela 2:** Hábitos de vida dos pacientes com diabetes mellitus atendidos na UBS ESF Primavera. Alfenas-MG, n = 73.

| <b>Hábitos de vida</b>              | <b>N</b> | <b>%</b> |
|-------------------------------------|----------|----------|
| <b>Dieta</b>                        |          |          |
| Sim                                 | 42       | 57,53    |
| Não                                 | 31       | 42,47    |
| <b>Atividade física</b>             |          |          |
| Sim                                 | 16       | 21,92    |
| Não                                 | 57       | 78,08    |
| <b>Hábito de fumar</b>              |          |          |
| Sim                                 | 4        | 5,48     |
| Não                                 | 54       | 73,97    |
| Parou de fumar                      | 15       | 20,55    |
| <b>Ingestão de bebida alcoólica</b> |          |          |
| Sim                                 | 5        | 6,85     |
| Não                                 | 60       | 82,19    |
| Já ingeriu                          | 8        | 10,96    |
| <b>Monitoramento glicêmico</b>      |          |          |
| Sim                                 | 32       | 43,84    |
| Não                                 | 19       | 26,03    |
| Às vezes                            | 22       | 30,14    |

### **Características clínicas dos pacientes com DM**

Os resultados da pesquisa indicaram que a maioria dos pacientes apresentava patologias associadas ao DM, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a condição mais prevalente, afetando 86,30% dos participantes (n=63). A hipercolesterolemia foi observada em 30,14% dos pacientes, além de outras condições associadas. Quanto ao tratamento do diabetes mellitus, a maioria dos pacientes utilizava antidiabéticos orais (79,45%), com a metformina sendo o medicamento mais utilizado (73,97%), seguida pela gliclazida, utilizada por 27,40% (Tabela 3).

**Tabela 3:** Distribuição dos pacientes quanto às variáveis clínicas atendidos na UBS ESF Primavera, Alfenas-MG, n = 73.

| <b>Variáveis clínicas</b>                               | <b>N</b> | <b>%</b> |
|---------------------------------------------------------|----------|----------|
| <b>Tempo de diagnóstico</b>                             |          |          |
| < 10 anos                                               | 30       | 41,09    |
| 10-20 anos                                              | 26       | 35,62    |
| 20 a 30 anos                                            | 8        | 10,96    |
| >30 anos                                                | 9        | 12,33    |
| <b>Comorbidades</b>                                     |          |          |
| Não                                                     | 8        | 10,96    |
| HAS                                                     | 63       | 86,30    |
| Hipercolesterolemia                                     | 22       | 30,14    |
| Doença da tireoide                                      | 12       | 16,44    |
| Depressão                                               | 6        | 8,22     |
| Outras                                                  | 11       | 15,07    |
| <b>Complicações do diabetes</b>                         |          |          |
| Nenhuma                                                 | 54       | 73,97    |
| Nefropatia diabética                                    | 5        | 6,85     |
| Neuropatia diabética                                    | 1        | 1,37     |
| Retinopatia diabética                                   | 12       | 16,44    |
| Coronariopatia diabética                                | 6        | 8,22     |
| <b>Glicemia plasmática</b>                              |          |          |
| Glicemia de jejum normal                                | 9        | 12,33    |
| Glicemia de jejum alterado                              | 42       | 57,53    |
| Glicemia $\geq 200\text{mg/dl}$                         | 13       | 17,81    |
| Não informado                                           | 9        | 12,33    |
| <b>Tipo de tratamento</b>                               |          |          |
| ADO                                                     | 58       | 79,45    |
| IDI                                                     | 1        | 1,37     |
| ADMI+ADO                                                | 10       | 13,70    |
| Não realiza tratamento                                  | 4        | 5,48     |
| <b>Medicamentos</b>                                     |          |          |
| Não utilizam                                            | 4        | 5,48     |
| Benzoato de Alogliptina                                 | 1        | 1,37     |
| Gliclazida                                              | 20       | 27,40    |
| Glibenclamida                                           | 5        | 6,85     |
| Cloridrato de Metformina                                | 54       | 73,97    |
| Cloridrato de Metformina +<br>Fosfato de Sitagliptina   | 1        | 1,37     |
| Benzoato de Alogliptina +<br>Cloridrato de Pioglitazona | 1        | 1,37     |
| Dapagliflozina + Cloridrato de<br>Metformina            | 1        | 1,37     |
| Insulina NPH                                            | 10       | 13,70    |
| Insulina Regular                                        | 2        | 2,74     |

### Classificação da qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes do estudo segundo o DQOL-Brasil

A tabela 4 apresenta os resultados obtidos nos quatro domínios avaliados da qualidade de vida das pessoas idosas com DM, a saber: satisfação, impacto, preocupação social e preocupação com o DM.

**Tabela 4:** Distribuição das respostas dos idosos com Diabetes Mellitus nos domínios de satisfação, impacto, preocupações sociais e preocupações relacionadas à diabetes.

| SATISFAÇÃO                                                                                   |                |                   |                |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| Pergunta                                                                                     | Muito<br>n (%) | Bastante<br>n (%) | Médio<br>n (%) | Pouco<br>n (%) | Nada<br>n (%)  |
| Você está satisfeito(a) com a quantidade de tempo que leva para controlar seu diabetes?      | 48<br>(66,75%) | 5<br>(6,85%)      | 15<br>(20,55%) | 3<br>(4,11%)   | 2<br>(2,74%)   |
| Você está satisfeito(a) com a quantidade de tempo que gasta fazendo exames gerais?           | 41<br>(56,16%) | 4<br>(5,48%)      | 15<br>(20,55%) | 5<br>(6,85%)   | 8<br>(10,96%)  |
| Você está satisfeito(a) com o tempo que leva para verificar seus níveis de açúcar no sangue? | 46<br>(63,01%) | 5<br>(6,85%)      | 13<br>(17,81%) | 4<br>(5,48%)   | 5<br>(6,85%)   |
| Você está satisfeito(a) com seu tratamento atual?                                            | 54<br>(73,97%) | 4<br>(5,48%)      | 6<br>(8,22%)   | 6<br>(8,2%)    | 3<br>(4,11)    |
| Você está satisfeito(a) com a flexibilidade que você tem na sua dieta?                       | 40<br>(54,79%) | 4<br>(5,48%)      | 20<br>(27,40%) | 2<br>(2,74%)   | 7<br>(9,59%)   |
| Você está satisfeito(a) com a apreensão que seu diabetes gera na sua família?                | 45<br>(61,64%) | 2<br>(2,74%)      | 10<br>(13,70%) | 8<br>(10,96%)  | 8<br>(10,96%)  |
| Você está satisfeito(a) com seu conhecimento sobre diabetes?                                 | 33<br>(45,21%) | 26<br>(35,62%)    | 4<br>(5,48%)   | 3<br>(4,11)    | 7<br>(9,59%)   |
| Você está satisfeito(a) com seu sono?                                                        | 45<br>(61,64%) | 4<br>(5,48%)      | 3<br>(4,11%)   | 5<br>(6,85%)   | 16<br>(21,92%) |
| Você está satisfeito(a) com sua vida social e amizades?                                      | 54<br>(73,97%) | 4<br>(5,48%)      | 8<br>(10,96%)  | 4<br>(5,48%)   | 3<br>(4,11%)   |
| Você está satisfeito(a) com sua vida sexual?                                                 | 45<br>(61,64%) | 4<br>(5,48%)      | 9<br>(12,33%)  | 7<br>(9,59%)   | 8<br>(10,96%)  |
| Você está satisfeito(a) com seu trabalho, escola ou atividades domésticas?                   | 49<br>(67,12%) | 4<br>(5,48%)      | 10<br>(13,70%) | 1<br>(1,37%)   | 9<br>(12,33%)  |
| Você está satisfeito(a) com a aparência do seu corpo?                                        | 44 (60,27%)    | 8<br>(10,96%)     | 14<br>(19,18%) | 3<br>(4,11%)   | 4<br>(5,48%)   |

| Você está satisfeito(a) com o tempo que dedica a fazer exercícios?                                                           | 10<br>(13,70%) | 1<br>(1,37%)         | 8<br>(10,96%)          | 4<br>(5,48%)          | 50<br>(68,49%)  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| Você está satisfeito com seu tempo de lazer?                                                                                 | 39<br>(53,42%) | 2<br>(2,74%)         | 13<br>(17,81%)         | 3<br>(4,11%)          | 16<br>(21,92%)  |
| Você está satisfeito com sua vida em geral?                                                                                  | 52<br>(71,23%) | 2<br>(2,74%)         | 15<br>(20,55%)         | 2<br>(2,74%)          | 2<br>(2,74%)    |
| <b>IMPACTO</b>                                                                                                               |                |                      |                        |                       |                 |
| Pergunta                                                                                                                     | Nunca<br>n (%) | Quase nunca<br>n (%) | Algumas vezes<br>n (%) | Quase sempre<br>n (%) | Sempre<br>n (%) |
| Com que frequência você sente dor associada ao tratamento do seu diabetes?                                                   | 38<br>(52,05%) | 6<br>(8,22%)         | 5<br>(6,85%)           | 6<br>(8,22%)          | 18<br>(24,66%)  |
| Com que frequência você se sente constrangido(a) em ter de tratar seu diabetes em público?                                   | 72<br>(98,63%) | 0<br>(0,00%)         | 1<br>(1,37%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência você se sente fisicamente doente?                                                                         | 43 (58,90%)    | 5<br>(6,85%)         | 13 (17,81%)            | 2<br>(2,74%)          | 10<br>(13,70%)  |
| Com que frequência seu diabetes interfere na vida de sua família?                                                            | 61 (83,56%)    | 0<br>(0,00%)         | 5<br>(6,85%)           | 2<br>(2,74%)          | 5<br>(6,85%)    |
| Com que frequência você tem uma noite de sono ruim?                                                                          | 41<br>(56,16%) | 3<br>(4,11%)         | 8<br>(10,96%)          | 3<br>(4,11%)          | 18 (24,66%)     |
| Com que frequência você constata que seu diabetes está limitando sua vida social e amizades?                                 | 67<br>(91,78%) | 0<br>(0,00%)         | 5<br>(6,85%)           | 0<br>(0,00%)          | 1<br>(1,37%)    |
| Com que frequência você se sente mal consigo mesmo(a)?                                                                       | 50<br>(68,49%) | 2<br>(2,74%)         | 12<br>(16,44%)         | 2<br>(2,74%)          | 7<br>(9,59%)    |
| Com que frequência você se sente restringido(a) por sua dieta?                                                               | 42<br>(57,53%) | 5<br>(6,85%)         | 20<br>(27,40%)         | 2<br>(2,74%)          | 4 (5,48%)       |
| Com que frequência seu diabetes interfere em sua vida sexual?                                                                | 68<br>(93,15%) | 1<br>(1,37%)         | 3<br>(4,11%)           | 0<br>(0,00%)          | 1<br>(1,37%)    |
| Com que frequência seu diabetes o(a) priva de poder dirigir um carro ou usar uma máquina (por exemplo, máquina de escrever)? | 67 (91,78%)    | 0<br>(0,00%)         | 1<br>(1,37%)           | 0<br>(0,00%)          | 5<br>(6,85%)    |
| Com que frequência seu diabetes interfere em seus exercícios físicos?                                                        | 64 (87,67%)    | 1<br>(1,37%)         | 4<br>(5,48%)           | 1<br>(1,37%)          | 3<br>(4,11%)    |

| Com que frequência você falta ao trabalho, escola ou responsabilidades domésticas por causa de seu diabetes? | 64 (87,67%)     | 2<br>(2,74%)         | 2<br>(2,74%)           | 2<br>(2,74%)          | 3<br>(4,11%)    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| Com que frequência você se percebe explicando a si mesmo o que significa ter diabetes?                       | 63 (86,30%)     | 4<br>(5,48%)         | 3<br>(4,11%)           | 2<br>(2,74%)          | 1<br>(1,37%)    |
| Com que frequência você acha que seu diabetes interrompe suas atividades de lazer?                           | 64 (87,67%)     | 2<br>(2,74%)         | 3<br>(4,11%)           | 2<br>(2,74%)          | 2<br>(2,74%)    |
| Com que frequência você se sente constrangido de contar aos outros sobre seu diabetes?                       | 73 (100,00%)    | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência você se sente incomodado por ter diabetes?                                                | 45 (61,64%)     | 2<br>(2,74%)         | 11 (15,07%)            | 5 (6,85%)             | 10 (13,70%)     |
| Com que frequência você sente que, por causa do diabetes, você vai ao banheiro mais que os outros?           | 23 (31,51%)     | 4<br>(5,48%)         | 11 (15,07%)            | 3<br>(4,11%)          | 32 (44,84%)     |
| Com que frequência você come algo que não deveria, em vez de dizer que tem diabetes?                         | 30 (41,10%)     | 9 (12,33%)           | 22 (30,14%)            | 5 (6,85%)             | 7 (9,59%)       |
| <b>Preocupações sociais/vocacionais</b>                                                                      |                 |                      |                        |                       |                 |
| Pergunta                                                                                                     | Nunca<br>n (%)  | Quase nunca<br>n (%) | Algumas vezes<br>n (%) | Quase sempre<br>n (%) | Sempre<br>n (%) |
| Com que frequência te preocupa se você vai se casar?                                                         | 73<br>(100,00%) | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se você vai ter filhos?                                                       | 73<br>(100,00%) | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se você não vai conseguir o emprego que deseja?                               | 73<br>(100,00%) | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se lhe será recusado um seguro?                                               | 73<br>(100,00%) | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se você será capaz de concluir seus estudos?                                  | 73<br>(100,00%) | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se você perderá o emprego?                                                    | 72 (99,00%)     | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)           | 1<br>(1,37%)          | 0<br>(0,00%)    |
| Com que frequência te preocupa se você será capaz de tirar férias ou viajar?                                 | 70 (96,00%)     | 1<br>(1,37%)         | 1<br>(1,37%)           | 1<br>(1,37%)          | 0<br>(0,00%)    |

### PREOCUPAÇÕES RELACIONADAS À DIABETES

| Pergunta                                                                                | Nunca<br>n (%) | Quase nunca<br>n (%) | Algumas<br>vezes<br>n (%) | Quase sempre<br>n (%) | Sempre<br>n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| Com que frequência te preocupa se você virá a desmaiar?                                 | 54 (73,97%)    | 5 (6,85%)            | 3<br>(4,11%)              | 2<br>(2,74%)          | 9 (12,33%)      |
| Com que frequência te preocupa que seu corpo pareça diferente porque você tem diabetes? | 56 (76,71%)    | 3<br>(4,11%)         | 5 (6,85%)                 | 3<br>(4,11%)          | 6 (8,22%)       |
| Com que frequência te preocupa se você terá complicações em razão de seu diabetes?      | 34 (46,58%)    | 1<br>(1,37%)         | 5 (6,85%)                 | 2<br>(2,74%)          | 31 (42,47%)     |
| Com que frequência te preocupa se alguém não sairá com você por causa de seu diabetes?  | 73 (100,00%)   | 0<br>(0,00%)         | 0<br>(0,00%)              | 0<br>(0,00%)          | 0<br>(0,00%)    |

No domínio da satisfação, diversos aspectos foram bem avaliados pelos participantes. A maioria expressou satisfação com o tratamento atual (73,97%), com o controle do DM (66,75%) e com a vida social e amizades (73,97%). Outros aspectos positivos incluíram a satisfação com o tempo dedicado aos exames gerais (56,16%) e com a flexibilidade na dieta (54,79%). No entanto, alguns participantes relataram insatisfação com certos aspectos de sua rotina. Em relação aos exercícios físicos, 68,49% expressaram insatisfação com o tempo dedicado a essa atividade, enquanto 22,00% indicaram insatisfação com o tempo de lazer e com a qualidade do sono.

No domínio impacto, muitos participantes relataram pouco ou nenhum impacto do DM em sua vida cotidiana. A maioria afirmou que o diabetes não interfere em atividades como trabalho, escola ou responsabilidades domésticas (87,67%), e também que não limita sua vida social e amizades (91,78%). Em relação ao tratamento, 52,05% dos participantes disseram nunca sentir dor associada ao controle do DM. No entanto, alguns aspectos ainda causavam dificuldades. Uma parcela significativa (24,66%) relatou sentir dor associada ao tratamento com frequência,

e 24,66% indicaram que o DM interfere no sono com certa frequência. Além disso, 13,70% dos participantes mencionaram sentirem-se fisicamente doentes com frequência.

No domínio de preocupações sociais e vocacionais, os participantes apresentaram poucas preocupações relacionadas à sua vida social e profissional. Todos os participantes relataram nunca se preocupar com questões como casamento, ter filhos, conseguir um emprego desejado. Além disso, a maioria não expressou preocupações sobre a conclusão dos estudos (100%) ou a perda do emprego (99%). A menor preocupação registrada foi em relação à possibilidade de tirar férias ou viajar (1,37%).

No domínio das preocupações relacionadas ao diabetes, 73,97% dos participantes se mostraram preocupados com a possibilidade de desmaiar e 76,71% com a aparência do corpo devido à doença. Além disso, 46,58% expressaram receio das complicações do DM. Por outro lado, 100% dos participantes não se preocuparam com a exclusão social devido à condição, destacando a ausência de preocupações com rejeição social.

## DISCUSSÃO

A maioria das pessoas idosas com DM cadastrados na UBS de estudo era do sexo feminino, o que reflete uma maior busca das mulheres por cuidados de saúde, facilitando o diagnóstico e tratamento (GRILLO e GORINI, 2007). Outros estudos corroboram essa predominância, como os de Brasil et al. (2015) e Marques et al. (2020). Esses dados também refletem os achados de pesquisas anteriores que utilizaram o DQOL-Brasil, como o estudo de Correr et al. (2008) em Curitiba, que validou o instrumento e encontrou uma predominância feminina de 56,2%.

Com relação à idade dos pacientes, os resultados mostraram maior prevalência da faixa etária de 60 a 69 anos. Um estudo de Lagana et al. (2014) que também utilizou o DQOL-Brasil para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DM, identificou que a faixa etária mais frequente era de 61 a 70 anos. Em outro estudo mais recente, de 2020, a média de idade dos pacientes foi de 62,7 anos (MARQUES et al., 2020). Outro ponto identificado no presente estudo foi a predominância de pessoas brancas, seguidas por pardos e pretos. Em um estudo com o objetivo de associar cor/raça e diabetes, em pessoas idosas residentes na área urbana de sete localidades brasileiras, observou-se uma alta frequência de indivíduos com a cor/raça branca, seguida pela cor/raça parda. Esses resultados refletem uma construção sociocultural e variam de acordo com o contexto individual (MORETTO et al., 2016).

A maioria dos participantes do estudo possuíam baixa escolaridade. Dados da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG, 2022) revelaram que, em 2022, cerca de 6 milhões de pessoas acima de 60 anos eram analfabetas. O nível de escolaridade é um indicador importante do grau de instrução dos idosos, o que vem a refletir em dificuldades no acesso a informações, especialmente no que diz respeito aos cuidados com a saúde e à adesão ao tratamento (SBGG, 2022).

Estudos indicam que uma dieta com baixo índice glicêmico pode ajudar a controlar os níveis de glicose, especialmente quando inclui fibras, grãos integrais, vegetais, frutas e proteínas (LEWGOOD et al., 2021). No presente estudo, a maioria dos entrevistados relatou seguir uma dieta específica para portadores de DM. Esse resultado corrobora o estudo de Franco Júnior et al. (2013), realizado em São Bernardo do Campo, que enfatizou que adotar uma dieta adequada pode auxiliar no controle do peso e na redução dos riscos de complicações crônicas associadas ao diabetes. Além disso, Côrrea et al. (2017) apontaram que seguir uma dieta adequada foi um fator protetor contra a pior qualidade de vida entre os pacientes.

Poucos pacientes relataram praticar atividades físicas, o que é preocupante, dado que a prática regular de exercícios físicos oferece inúmeros benefícios para os pacientes com DM. O exercício físico regular está associado à melhoria da sensibilidade à insulina, controle da hiperglicemia pós-prandial e redução do risco cardiovascular (KANALEY et al., 2022). Além disso, ele previne e minimiza o ganho de peso, reduz a pressão arterial, melhora o controle glicêmico e otimiza o perfil lipoproteico (OMS, 2020), que são fatores que influenciam no desenvolvimento do DM tipo 2.

Com relação às comorbidades, a HAS foi a mais prevalente. O DM pode levar a várias complicações de saúde, e a HAS é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, doença arterial periférica e doenças renais, sendo particularmente comum entre os pacientes com DM (ZHANG et al., 2020). Pimenta et al. (2005) identificaram que a HAS foi o diagnóstico mais frequente entre pacientes com DM tipo 2. De forma semelhante, um estudo realizado em Fortaleza, com idosos, encontrou uma prevalência de HAS de 68,6%, tornando-a a condição crônica mais comum na pesquisa (VICTOR et al., 2009). Além disso, um estudo mais recente, realizado em 2020, revelou que 61,6% dos pacientes em acompanhamento apresentavam

HAS estágio 1 (MARQUES et al., 2020).

Em relação às complicações associadas ao diabetes, o presente estudo observou que a retinopatia diabética estava presente em uma pequena porcentagem dos pacientes entrevistados. Essa complicação é frequentemente observada em indivíduos com diabetes de longa duração e controle glicêmico inadequado. De acordo com as projeções da Academia Americana de Oftalmologia, até 2035, a carga global da retinopatia diabética afetará cerca de 387 milhões de pessoas com DM em todo o mundo (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016).

A farmacoterapia mais comum para o tratamento do DM são os antidiabéticos orais, com destaque para o cloridrato de metformina e a gliclazida entre os medicamentos mais utilizados pelos pacientes desta pesquisa. Segundo um estudo sobre a qualidade de vida de usuários com DM na atenção primária à saúde, todos os entrevistados utilizam algum tipo de tratamento medicamentoso, sendo que 73,24% deles faziam uso exclusivamente de antidiabéticos orais (CORREIA, 2018). Além disso, um estudo realizado em Ribeirão Preto com 338 pessoas idosas indicou que a metformina era o antidiabético oral mais frequentemente utilizado, seja isoladamente ou em combinação, sendo recomendada como a primeira escolha no tratamento de pessoas idosas com DM tipo 2 (OLIVEIRA et al., 2021).

Em contrapartida, estudos mostram que a falta de adesão ao tratamento com antidiabéticos orais é cada vez mais comum entre pacientes com DM tipo 2 e a eficácia do tratamento depende principalmente de dois fatores: a eficácia do tratamento prescrito e a adesão do paciente (ARAÚJO et al, 2010). A revisão sistemática realizada por Piragine et al. (2023) revelou que apenas 54% dos pacientes que utilizam antidiabéticos orais aderem ao tratamento.

Para um controle glicêmico mais eficaz, além do uso de ADO, alguns pacientes com DM necessitam

de outras alternativas terapêuticas, como o uso de insulina. No presente estudo, as insulinas de ação direta (IDI) representaram apenas 1,4% dos casos, enquanto a combinação de insulina de ação direta com antidiabéticos orais (ADMI+ADO) representaram 13,7%. Entre as insulinas, a insulina NPH foi mais utilizada, representando 13,7%, em comparação com a insulina regular (2,7%).

Com relação à qualidade de vida dos pacientes idosos, observou-se que a adaptação à doença crônica pode ser desafiadora. O DM, que apenas pode ser controlado e não curado, pode comprometer o estado psicológico e afetar as condições físicas do indivíduo. Além disso, o potencial para complicações associadas ao diabetes pode gerar sentimentos negativos em relação ao futuro, impactando a qualidade de vida desses pacientes (LIMA et al., 2018).

A aplicação do questionário DQOL-Brasil revelou que a maioria dos pacientes (71%) relatou satisfação geral com a vida, o que indica uma percepção positiva do bem-estar entre as pessoas idosas com DM. Esse resultado é consistente com o estudo de Galiano et al. (2013), realizado no Chile, que encontrou níveis de satisfação similares (83,2%). Contudo, observa-se uma discrepância em relação à satisfação com o conhecimento sobre a doença, com apenas 45,0% dos pacientes se considerando informados, o que sugere uma lacuna educacional significativa. Embora 74,0% dos participantes tenham demonstrado satisfação com o tratamento atual, a compreensão limitada da condição pode comprometer a adesão terapêutica e a eficácia no controle do DM.

Quando analisado o domínio de atividade física, 68,0% dos pacientes relataram insatisfação com o tempo dedicado a exercícios, evidenciando uma barreira importante para o manejo adequado da doença. Esse dado é corroborado por pesquisas anteriores, como o estudo de Duarte et al. (2012) em Porto Alegre, onde a falta de exercício foi atribuída ao desânimo e

desconforto. Estudos recentes, como o de Marques et al. (2020), também apontam uma insatisfação significativa com a prática de atividades físicas entre portadores de DM, reforçando a necessidade de intervenções que promovam hábitos saudáveis.

Nesta pesquisa, a maioria dos entrevistados relataram evitar exercícios devido a dores e desconforto. No entanto, estudos como o de Brazeau (2008) identificaram barreiras adicionais, como medo de hipoglicemia, horários de trabalho, perda de controle sobre o DM e baixos níveis de condicionamento físico. Outros estudos, como o de Martin (2021), apontaram fatores como falta de vontade, energia, tempo, habilidades e medo de lesões como obstáculos significativos para a prática de atividades físicas. Esses achados destacam a importância de estratégias educativas e motivacionais que abordam tanto o conhecimento sobre o diabetes quanto a prática de exercícios físicos para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Na análise do domínio de impacto, os resultados desta pesquisa mostraram que a maioria dos pacientes não se sente constrangida ao tratar o DM em público e que a doença não interfere significativamente na vida familiar ou nas atividades diárias, como trabalho e exercícios. Esses achados sugerem que os pacientes têm uma boa adaptação ao manejo da doença em seu cotidiano. Comparativamente, um estudo realizado em Ribeirão Preto com adultos com DM indicou que 64% dos participantes também não sentiam constrangimento e 57,3% relataram que o DM não afetava a vida familiar (ZULIAN et al., 2013). De maneira semelhante, o estudo de Marques (2016) revelou que 71,2% dos pacientes nunca se sentiam constrangidos e 49,7% afirmaram que o DM não afeta a vida familiar, corroborando os dados encontrados nesta pesquisa.

Por outro lado, ao avaliar a qualidade do sono, 62,0% dos participantes deste estudo relataram estar satisfeitos, o que se alinha a pesquisas anteriores.

Em um estudo no interior paulista, 52,0% dos pacientes com DM tipo 2 indicaram boa qualidade do sono (CUNHA; ZANETTI; HASS, 2008). No entanto, dificuldades como a necessidade frequente de ir ao banheiro foram relatadas por 44,0% dos entrevistados, evidenciando um aspecto comum entre indivíduos com DM que pode impactar a qualidade de vida. Estudos complementares, como os de Marques et al. (2020) e Correia (2018), destacaram que a insatisfação com o sono está frequentemente associada ao processo de envelhecimento e às complicações do DM. Esses resultados indicam que, embora a maioria dos pacientes deste estudo esteja satisfeita com o sono, a polaciúria continua sendo um desafio para o bem-estar geral.

No domínio de preocupações sociais/vocacionais do DQOL-Brasil, observou-se que ele não se aplica de forma significativa à maioria das pessoas idosas participantes deste estudo, o que pode ser reflexo do perfil etário da amostra, com idade superior a 60 anos. As questões relacionadas a casamento, emprego ou conclusão de estudos, que compõem esse domínio, são menos relevantes para essa faixa etária. Estudos anteriores corroboram essa observação. Em uma pesquisa com 94 pacientes em Ponta Grossa-PR, com faixa etária predominante de 61 a 70 anos, houve baixa aplicabilidade das preocupações sociais/vocacionais (JACON et al., 2013). Em outro estudo com 93 pacientes com DM tipo 2, realizado em Santa Catarina, 62,37% raramente ou nunca demonstram essas preocupações, destacando a irrelevância desse domínio para a faixa etária mais avançada (NASCIMENTO et al., 2015). Da mesma forma, o estudo de Marques (2016) realizado em uma cidade do interior de São Paulo, com pacientes entre 45 e 87 anos, também mostrou que a maioria dos participantes não apresentavam essas preocupações. Esses dados reforçam a necessidade de adaptar instrumentos de avaliação de qualidade de vida para refletir melhor as preocupações reais de pessoas idosas com DM.

Na análise do domínio "preocupações relacionadas ao diabetes", 42% dos participantes deste estudo demonstraram preocupação constante com o risco de desenvolver complicações associadas à doença. Essa apreensão reflete o impacto psicológico da condição, uma vez que o medo das complicações é comum entre pacientes com diabetes, especialmente em estágios avançados da vida. Curiosamente, todos os participantes afirmaram que nunca se preocuparam com a possibilidade de exclusão social por causa do DM, sugerindo uma boa aceitação e integração social dentro dessa comunidade. Esses achados estão em consonância com estudos anteriores. Marques et al. (2020) identificaram que 41,1% dos pacientes manifestaram preocupação frequente com as complicações do diabetes, embora não tivessem preocupações significativas no domínio social/vocacional. Em outro contexto, observou-se que a maioria dos pacientes relatou baixa frequência de preocupações sociais, vocacionais e relacionadas ao diabetes, além de baixo impacto social, indicando uma percepção de melhor qualidade de vida (NASCIMENTO, 2015).

Esses resultados indicam que, embora as preocupações sociais sejam mínimas em pacientes idosos, o receio quanto às complicações do diabetes continua sendo um fator relevante que deve ser considerado na abordagem terapêutica e no suporte psicológico oferecido a esses indivíduos. A identificação dessas preocupações específicas pode ajudar na formulação de estratégias direcionadas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, abordando tanto o medo das complicações quanto a necessidade de reforço na educação sobre o manejo do DM.

Entre as limitações do presente estudo, destacam-se dificuldades enfrentadas durante a coleta de dados, especialmente devido à condição dos pacientes idosos, alguns dos quais estavam impossibilitados de participar ou já haviam falecido. No domínio das preocupações sociais/vocacionais, houve uma

falha na aplicação do questionário, relacionada ao conteúdo das perguntas sobre emprego, escolaridade e casamento, que não se aplicavam à maioria dos pacientes idosos, uma vez que muitos já haviam superado essas etapas da vida. Outra limitação foi a dificuldade em obter resultados laboratoriais e valores de glicemia no momento da entrevista, pois muitos pacientes não possuíam esses dados.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo demonstraram que, entre as pessoas idosas com DM atendidas na UBS ESF Primavera, as maiores limitações estavam relacionadas à satisfação, enquanto as preocupações sociais e vocacionais apresentaram menor comprometimento. Observou-se que a maioria não praticava atividade física regularmente, apresentava comorbidades como HAS e fazia uso predominante de antidiabéticos orais, principalmente metformina. Além disso, a adesão às medidas de controle glicêmico e aos hábitos de vida saudáveis foi parcial. Esses achados indicam que intervenções baseadas em educação em saúde e o acompanhamento contínuo por equipes multiprofissionais podem ser estratégias relevantes, especialmente diante da baixa adesão a hábitos saudáveis e da alta prevalência de comorbidades observadas entre os participantes.

## **AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL**

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio concedido para a realização deste trabalho, por meio do Financiamento Código 001.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nada a declarar.

## **REFERÊNCIAS**

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. Diabetic retinopathy: Europe. 2016. Disponível em: <https://>

[www.aao.org/education/topic-detail/diabetic-retinopathy-europe](http://www.aao.org/education/topic-detail/diabetic-retinopathy-europe). Acesso em: 28 abr 2025.

ARAÚJO, M.F.M.; GONÇALVES, T.C.; DAMASCENO, M.M.C.; CAETANO, J.Á. Aderência de diabéticos ao tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes orais. **Escola Anna Nery**, v. 14, n. 2, p. 361–367, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1414-81452010000200021>.

BRASIL, F.; BRASIL, A.M.B.; SOUZA, R.A.P.E.; PONTAROLO, R.; CORRER, C.J. Desenvolvimento da versão brasileira resumida do Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil-8). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 4, p. 943–952, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500040021>.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde**. Minas Gerais: IBGE, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 28 abr 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. 26/6 – Dia Nacional do Diabetes. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/#:~:text=A%20estimativa%20da%20incid%C3%A2ncia%20da,superadas%20a%20cada%20nova%20triagem>. Acesso em: 28 abr 2025.

BRAZEAU, A.S.; RABASA-LHORET, R.; STRYCHAR, I.; MIRCESCU, H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 31, n. 11, p. 2108–2109, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-0720>.

CHIA, L. (R.). **The characteristics that associate with health related quality of life in patients with**

**type-2 diabetes**. 2007. Tese (Doutorado em Filosofia) – University of Pittsburgh, Pittsburgh.

CORRÊA, K.; GOUVÊA, G.R.; SILVA, M.A.V.; POSSOBON, R.F.; BARBOSA, L.F.L.N.; PEREIRA, A.C.; et al. Qualidade de vida e características dos pacientes diabéticos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 3, p. 921–930, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017223.24452015>.

CORREIA, T.M. Qualidade de vida de usuários com diabetes mellitus na atenção primária à saúde: caracterização sociodemográfica, clínica e terapêutica. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, Vitória de Santo Antão.

CORRER, C.J.; PONTAROLO, R.; MELCHIORI, A.C.; ROSSIGNOLI, P.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; RADOMINSKI, R.B. Tradução para o português e validação do instrumento Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 515–522, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000300012>.

CUNHA, M.C.B.; ZANETTI, M.L.; HASS, V.J. Sleep quality in type 2 diabetics. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 5, p. 850–855, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692008000500009>.

DUARTE, C.K.; ALMEIDA, J.C.; MERKER, A.J.S.; BRAUER, F.O.; RODRIGUES, T.C. Nível de atividade física e exercício físico em pacientes com diabetes mellitus. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p. 215–221, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000200018>.

EDELMAN, D.; OLSEN, M.K.; DUDLEY, T.K.; HARRIS, A.C.; ODDONE, E.Z. Impact of diabetes screening on quality of life. **Diabetes Care**, v. 25, n. 6, p. 1022–1026, 2002. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.1022>.

FRANCO JÚNIOR, A.J.A.; HELENO, M.G.V.; LOPES, A.P.

Qualidade de vida e controle glicêmico do paciente portador de Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Psicologia E Saúde**, v. 5, n. 2, 2013. DOI: <https://doi.org/10.20435/pssa.v5i2.278>.

GALIANO, G.; CALVO, A.M.S.; FEITO, T.M.A.; ALIAGA, B.M.W.; LEIVA, M.S.; MUJICA, P.B. Condición de salud de pacientes diabéticos y su satisfacción con el tratamiento para la enfermedad. **Ciencia y Enfermería**,<sup>1</sup> v. 19, n. 2, p. 57-66, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532013000200006>.

GRILLO, M.F.F.; GORINI, M.I.P.C. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista Brasileira De Enfermagem**, v. 60, n. 1, p. 49-54, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672007000100009>.

JACON, T.; BAIER, L.; GARABELI, A.A.; BENETOLI, A.; DAHER, J.B. Aplicação do questionário de qualidade de vida DQOL-Brasil a pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 na Unidade Básica de Saúde Nilton Luiz de Castro – Ponta Grossa -PR. In: **11º Encontro Conversando Sobre Extensão Na Universidade Estadual De Ponta Grossa (UEPG) – CONEX**, v. 11, 2013, p. 6. Ponta Grossa: UEPG, 2013.

JING, X.; CHEN, J.; DONG, Y.; HAN, D.; ZHAO, H.; WANG, X.; et al. Fatores relacionados à qualidade de vida de pacientes com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. **Saúde Qual Resultados de Vida**, v. 16, n. 1, p. 189, 2018. DOI: <https://www.google.com/search?q=https://doi.org/10.1186/S12955-018-1021-9>.

KANALEY, J.A.; COLBERG, S.R.; CORCORAN, M.H.; MALIN, S.K.; RODRIGUEZ, N.R.; CRESPO, C.J.; et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. **Medicine<sup>1</sup> & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 2, p. 353-368,<sup>2</sup> 2022. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>.

LAGANA, C.C.C.; SALVATTI, N.B.; ZAIONS, R.M.; BATISTA, R.; SCHIRR, R.A.; FARIA, A.C.R.A.; KUSMA, S.Z.

Qualidade de vida, uso de insulina e diabetes mellitus tipo 2 na cidade de Curitiba – PR – Distrito Portão. **Revista Médica Da UFPR**, v. 1, n. 4, p. 150-155, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5380/rmu.v1i4.40691>.

LEWGOOD, J.; OLIVEIRA, B.; KORZEPA, M.; FORBES, S.C.; LITTLE, J.P.; BREEN, L.; BAILIE, R.; CANDOW, D.G. Efficacy of Dietary and Supplementation Interventions for Individuals with Type 2 Diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2378, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072378>.

LIMA, L.R.; FUNGHETTO, S.S.; VOLPE, C.R.G.; SANTOS, W.S.; FUNEZ, M.I.; STIVAL, M.M. Quality of life and time since diagnosis of Diabetes Mellitus among the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 2, p. 176-185, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.170187>.

MARQUES, J.V.P. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com Diabetes Mellitus utilizando o Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil). 2016. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. DOI: <https://doi.org/10.11606/D.22.2017.tde-09012017-151503>.

MARQUES, J.V.P.; TEIXEIRA, C.R.S.; ZANETTI, M.L.; KUSUMOTA, L.; BECKER, T.A.C.; HODNIKI, P.P. Qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com Diabetes Mellitus / Health-related quality of life of patients bearing diabetes mellitus / Calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con el Diabetes Mellitus. **Revista de Pesquisa (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Online)**, v. 12, p. 1050-1058, 2020.

MARTIN, C.G.; POMARES, M.L.; MURATORE, C.M.; AVILA, P.J.; APOLONI, S.B.; RODRÍGUEZ, M.; et al. Level of physical activity and barriers to exercise in adults with type 2 diabetes. **AIMS Public Health**, v. 8, n. 2, p. 229-239, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3934/publichealth.2021018>.

MORETTO, M.C.; FONTAINE, A.M.; GARCIA, C.A.M.S.;

NERI, A.L.; GUARIENTO, M.E. Associação entre cor/raça, obesidade e diabetes em idosos da comunidade: dados do Estudo FIBRA. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 10, p. e00081315, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00081315>.

MUZY, J.; CAMPOS, M.R.; EMMERICK, I.; SILVA, R.S.; SCHRAMM, J.M.A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. e00076120, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120>.

NASCIMENTO, J.C.; NERIS, J.E.; ROZETTI, I.G.; ZARPELLON, K.; BORTOLINI, S.M.; BRAGA, D.C. Qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 no município de Água Doce, Santa Catarina. **Unesc & Ciência - ACBS Joaçaba**, v. 6, n. 2, p. 231-238, 2015.

OLIVEIRA, R.E.M.; ICUMA, T.R.; UETA, J.; FRANCO, L.J. Uso e acesso aos medicamentos para o diabetes mellitus tipo 2 em idosos: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5081–5088, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.03752020>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diretrizes da OMS para atividade física e comportamento sedentário. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-por.pdf>. Acesso em: 18 abr 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diabetes. Genebra: OMS, 2024.

PEREIRA, F.O. Aspectos psicológicos de pessoas que padecem de diabetes mellitus. **Revista Psicologia, Diversidade e Saúde**, v. 10, n. 1, p. 9-25, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.17267/2317-3394rpds.v10i1.2978>.

PIMENTA, W.P.; MAZETO, G.M.F.S.; CALLEGARO, C.F.; SHIBATA, S.A.; MARINS, L.V.; YAMASHITA, S.; et

al. Associação de tireopatias em uma população de pacientes com diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 234–240, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000200009>.

PIRAGINE, E.; PETRI, D.; MARTELLI, A.; CALDERONE, V.; LUCENTEFORTE, E. Adherence to Oral Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 5, p. 1981, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051981>.

SAPRA, A.; BHANDARI, P. Diabetes. **StatPearls**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>. Acesso em: 28 abr 2025.

SALES-PERES, S.H.C.; GUEDES, M.F.S.; SÁ, L.M.; NEGRATO, C.A.; LAURIS, J.R.P. Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015214.20242015>.

SAYYED KASSEM, L.; ARON, D.C. The assessment and management of quality of life of older adults with diabetes mellitus. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 2, p. 71-81, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1737520>.

SILVA, J.A.D.; SOUZA, E.C.F.; ECHAZÚ BÖSCHEMEIER, A.G.; COSTA, C.C.M.D.; BEZERRA, H.S.; FEITOSA, E.E.L.C. Diagnosis of diabetes mellitus and living with a chronic condition: participatory study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 699, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5637-9>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico de diabetes mellitus. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2023. São Paulo: SBD, 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus/>. Acesso em: 29 abr 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Analfabetismo e a pessoa idosa: a realidade do país. Rio de Janeiro: SBGG, 2022. Disponível em: <https://sbgg.org.br/analfabetismo-e-a-pessoa-idosa-a-realidade-do-pais/>. Acesso em: 01 nov. 2025.

SOUSA, E.L.; MARTINS, M.M.; COSTA, M.S.; MOREIRA, M.R.C.; SILVA, A.O. Qualidade de vida e fatores associados à saúde de idosos diabéticos [Quality of life and factors associated with the health of elderly diabetics] [Calidad de vida y factores asociados a la salud de los ancianos diabéticos]. **Revista de Enfermagem da UERJ**, v. 24, n. 5, p. e8456, 2016.

TONETTO, I.F.A.; BAPTISTA, M.H.B.; GOMIDES, D.S.; PACE, A.E. Quality of life of people with diabetes mellitus. **Revista Da Escola De Enfermagem Da USP**, v. 53, p. e03424, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018002803424>.

VICTOR, J.F.; XIMENES, L.B.; ALMEIDA, P.C.; VASCONCELOS, F.F. Perfil sociodemográfico e clínico de idosos atendidos em Unidade Básica de Saúde da Família. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 49–54, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000100008>.

ZHANG, Y.; YANG, Y.; HUANG, Q.; ZHANG, Q.; LI, M.; WU, Y. The effectiveness of lifestyle interventions for diabetes remission on patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Worldviews On Evidence-Based Nursing**, v. 20, n. 1, p. 64-78, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/wvn.12608>.

ZHANG, Y.; NIE, J.; ZHANG, Y.; LI, J.; LIANG, M.; WANG, G.; et al. Degree of Blood Pressure Control and Incident Diabetes Mellitus in Chinese Adults With Hypertension. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 16, p. e017015, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017015>.

ZULIAN, L.R.; SANTOS, M.A.; VERAS, V.S.; RODRIGUES,

F.F.L.; ARRELIAS, C.C.A.; ZANETTI, M.L. Qualidade de vida de pacientes com diabetes utilizando o instrumento Diabetes 39 (D-39). **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 3, p. 138–146, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1983-14472013000300018>.

## Integrative performance evaluation for the development of olanzapine coated tablets

*Avaliação integrativa de desempenho para o desenvolvimento de comprimidos revestidos de olanzapina*

**Carla Giordani Testa<sup>1,2\*</sup>; Livia Deris Prado<sup>1,3</sup>; Helvécio Vinícius Antunes Rocha<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Management, Research and Development in the Pharmaceutical Industry - Farmanguinhos, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>2</sup> Brazilian Navy Pharmaceutical Laboratory, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>3</sup> Laboratory of Micro and Nanotechnology, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

**\*Corresponding author:** Carla Giordani Testa (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0785-2789>)

E-mail: [cgtesta22@gmail.com](mailto:cgtesta22@gmail.com)

Data de Submissão: 15/10/2024; Data do Aceite: 02/07/2025.

**Citar:** TESTA, C.G.; PRADO, L.D.; ROCHA, H.V.A. Integrative performance evaluation for the development of olanzapine coated tablets.

**Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 23 - 47, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3-3>

---

### ABSTRACT

Olanzapine (OLZ) is a second-generation antipsychotic drug indicated for the treatment of schizophrenia and bipolar disorder and belongs to class II of the Biopharmaceutical Classification System. The low aqueous solubility of OLZ, associated with its intricate polymorphic nature and sensitivity to certain environmental conditions such as heat and humidity, may affect bioavailability. Therefore, the objective of this study was to assess the influence of the physicochemical characteristics (particle size distribution, flow, wettability, solubility and dissolution profile) of three different raw material OLZ samples from distinct active pharmaceutical ingredient (API) manufacturers to determine their possible impacts on formulation and processability. Based on preformulation results, a direct compression formulation was proposed for the production of 10 mg olanzapine-coated tablets. The formulations were evaluated for compliance with the tests provided in official compendia, including flowability, disintegration, weight variation, friability, breaking force and assay, along with evaluating the similarity of their *in vitro* dissolution profiles to those of the reference drug product available on the national market. Notably, formulations manipulated using the API from three different manufacturers presented satisfactory results, corroborating the findings from the solubility and dissolution studies of the raw materials. The results demonstrated the equivalence of the tested formulations compared with the reference medicine in dissolution medium at pH values within the physiological range. Therefore, for olanzapine, the physicochemical properties of the drug substance, proposed formulation and manufacturing process play a determining role in the product's performance with respect to pharmaceutical equivalence assessment.

**Keywords:** Olanzapine; flowability; polymorphism; dissolution; direct compression.

### RESUMO

A olanzapina (OLZ) é um fármaco antipsicótico de segunda geração indicada no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, pertencente à classe II do Sistema de classificação biofarmacêutica. A baixa solubilidade aquosa da OLZ, associada à sua intrincada natureza polimórfica e sensibilidade a certas condições ambientais como calor e umidade pode afetar a biodisponibilidade. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência das

características físico-químicas (distribuição de tamanho de partícula, fluxo, molhabilidade, solubilidade e perfil de dissolução) de três diferentes amostras da matéria-prima OLZ de diferentes fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (IFA) para determinar possíveis impactos na formulação e processabilidade. A partir dos resultados de pré-formulação, foi proposta uma formulação por compressão direta para o medicamento olanzapina 10 mg comprimido revestido. As formulações foram avaliadas quanto à conformidade com os ensaios previstos em compêndios oficiais, incluindo fluidez, desintegração, variação de peso, friabilidade, dureza e doseamento, juntamente com a avaliação da similaridade dos perfis de dissolução *in vitro* com o medicamento referência no mercado nacional. Notavelmente, a formulação manipulada com os três fabricantes diferentes apresentou resultados satisfatórios, corroborando os dados dos estudos de solubilidade e dissolução das matérias-primas. Os resultados demonstram a equivalência das formulações testadas em relação ao medicamento referência, nos meios de dissolução com pH na faixa fisiológica. Desta forma, para a olanzapina, as características físico-químicas do fármaco associadas à formulação proposta e processo produtivo apresentaram papel determinante no desempenho do produto na avaliação da equivalência farmacêutica.

**Palavras-chave:** Olanzapina; fluidez; polimorfismo; dissolução; compressão direta.

## INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe and chronic mental disorder that, according to 2021 estimates, affects approximately 23 million people worldwide (GBD, 2024). Olanzapine (OLZ) is a second-generation atypical antipsychotic drug indicated for acute treatment (psychotic outbreak) and maintenance of schizophrenic disorders and other psychoses where positive and negative symptoms are prominent (BHANA et al., 2001; CITROME et al., 2019). OLZ is a thienobenzodiazepine analogue with affinity for numerous receptor systems: although the drug's primary pharmacological effect is attributed to its antagonism of D2 receptors, it also directly influences the serotonin system by blocking 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> receptors. Additionally, OLZ targets several other receptors that may contribute to both its therapeutic and adverse effects, including D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> and D<sub>4</sub> dopamine receptors; 5HT<sub>3</sub> and 5HT<sub>6</sub> serotonin receptors;  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergic receptors; H<sub>1</sub> histamine receptors; and multiple muscarinic receptors (HADJOUJ et al., 2024). OLZ is well absorbed orally but undergoes significant first-pass metabolism (KOLLI

et al., 2023), with a maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) occurring within 5 to –8 hours ( $t_{max}$ ) after administration (ELI LILLY DO BRASIL, 2022). It shows linear pharmacokinetics over the clinical dosing range, and it binds extensively to plasma proteins (93%), predominantly to albumin and  $\alpha$ 1-acid-glycoprotein. The drug has an elimination half-life ranging from 21 to –54 hours (ELI LILLY DO BRASIL, 2022).

OLZ has low water solubility (DIXIT et al., 2011) and high permeability (KAMIYA et al., 2021) across biological membranes and is classified as class II (DA COSTA et al., 2022; JAWAHAR et al., 2018) according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS). The drug is presented as a yellow crystalline solid that can be crystallized in more than 60 different forms (REUTZEL-EDENS, BHARDWAJ, 2020), eight of which are of pharmaceutical interest. Four different anhydrides (I, II, III and IV), three dihydrated forms (B, D and E), a higher hydrate and an undisclosed number of mixed solvates have been identified and characterized (ASKIN et al., 2019; KOLODZIEJSKI et al., 2011; POLLA et al., 2005; REUTZEL-EDENS et al., 2003; TESTA et al., 2019). The commercially available raw

material can contain a mixture of OLZ polymorphs (TESTA et al., 2019) depending on the manufacturing process (REUTZEL-EDENS et al., 2003; REUTZEL-EDENS, BHARDWAJ, 2020).

Pharmaceutical development aims to design a product and its manufacturing process that promote the expected therapeutic response for a particular drug, which can be produced on an industrial scale in a reproducible, safe and effective way (DHONDT et al., 2022; ICH, 2009). The clinical efficacy of a medicine is not attributed solely to the intrinsic pharmacological activity of the drug. Factors related to manufacturing processes, as well as the physicochemical properties of the drug substances and excipients, can modify the absorption of a certain API, thus altering its bioavailability (SOUSA et al., 2023; TOUKABRI et al., 2024). Exposure to solvents (PAISANA et al., 2016) and heat (TANG et al., 2021) can favour the OLZ phase transition. Anhydrous forms can hydrate differently depending on the initial polymorphic structure and moisture conditions (PAISANA et al., 2016). The conversion to hydrated forms should be avoided, as it is associated with undesirable API discolouration and may significantly affect its bioavailability due to variations in solubility (PAISANA et al., 2016), which compromises patient adherence (GALARNEUA, 2013; SELMIN et al., 2021), especially for use in patients with psychosis.

Therefore, substances sensitive to heat and humidity, such as OLZ, may benefit from being formulated via a direct compression process, as this method eliminates the use of solvents and drying steps, such as the traditional wet granulation process (YU et al., 2021). Direct compression is a preferred manufacturing technique for solid dosage forms that involves simply blending the API with suitable excipients and compressing the mixture into tablets, reducing processing time and costs and minimizing drug exposure to stress conditions (FAYED et al., 2022). Despite its advantages, the direct compression process

has high requirements for the functional properties of the components of the powder, such as good flowability, compressibility and appropriate elasticity (YU et al., 2021).

However, as the Brazilian pharmaceutical market experiences a great influx of raw materials from various manufacturers (LABOISSIÈRE, 2024), each with distinct quality standards (ANVISA, 2024a), it is essential to identify and control the critical material attributes to minimize variability throughout the product life cycle. These specifications must include not only compendial analytical parameters but also internal criteria for physicochemical requirements. This is crucial to guarantee optimal performance throughout all stages of production, emphasizing the safety and efficacy of the final pharmaceutical product.

The low water solubility of olanzapine, associated with its polymorphic complexity and related susceptibility to environmental conditions, such as heat and humidity, presents some significant challenges for drug development and manufacturing. The relevant influx of raw materials from diverse manufacturers in the Brazilian pharmaceutical market introduces additional variability, reinforcing the need for stringent material characterization and process optimization. Therefore, in the present study, we aimed to determine and compare the physicochemical properties of OLZ raw materials from different suppliers to assess their impact on formulation performance. Tablets containing OLZ were produced by direct compression and evaluated using breaking force, friability, disintegration time, assay and dissolution profiles as quality control parameters.

## METHOD

Olanzapine samples were purchased from three different manufacturers, and for confidentiality reasons, they were designated OLZ A (Brazil), OLZ B (Portugal) and OLZ C (India).

### Particle size analysis

The particle size distribution was determined by laser diffraction using a Beckman Coulter LS 13320 particle size analyser (Beckman Coulter, USA) equipped with a dry powder module (Tornado). The level of obscuration was maintained between 8% and 12%, and the vacuum pressure was set to 20" H<sub>2</sub>O (BECKMAN COULTER, 2019). Sample amounts were used for a minimum acquisition time of 30 seconds. There was no need for sample preparation. The Fraunhofer model was used for deconvolution of the diffraction data. Each sample was measured in triplicate.

The results are presented as particle diameters corresponding to 10% ( $d_{10}$ ), 50% ( $d_{50}$ ), and 90% ( $d_{90}$ ) of the cumulative undersize distribution (volume), average and span index. The span index is related to the width of the particle size distribution of a specific sample (DAI et al., 2019; WANG et al., 2024) and is calculated according to Equation 1:

$$\text{Span index} = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}}$$

(1)

The closer the calculated index is to 1, the more uniform the particle size distribution of the sample.

### Density and powder flow

The bulk and tapped densities of the powder samples were determined in accordance with the methods of the United States Pharmacopeia (USPNF, 2024) using a 100 ml graduated measuring cylinder mounted on autotap equipment (Nova Ética 303D, Brazil). The cylinder was carefully filled with the desired mass of powder. The initial volume ( $V_0$ ) was recorded, and the bulk density was calculated as the ratio of mass (grams) to volume. The measuring cylinder was subsequently mechanically tapped (10, 500 and 1250 taps), and the corresponding volume was

read to the nearest millilitre. When the difference between the two volumes was smaller than 1 ml, the tapped volume ( $V_f$ ) was recorded. The tap density was calculated as the ratio of mass to final volume. The Hausner ratio (Equation 2) and Carr's (compressibility) index (Equation 3) were calculated as follows:

$$\text{Hausner ratio} = \frac{V_0}{V_f}$$

(2)

$$\text{Compressibility index} = 100 \times \left[ \left( \frac{V_0 - V_f}{V_0} \right) \right]$$

(3)

The flow properties of the powder samples were assessed (in triplicate) by measuring the angle of repose and the flow rate (flow through an orifice) using a granulate flow tester (Erweka GTB, Germany). To determine the angle of repose, the powder was poured into the funnel of the flow tester and allowed to flow through the hopper orifice, forming a cone of powder. The sidewall of the built-up cone was measured using an automatic laser, and the actual angle of repose was calculated. For the flow rate measurements, the powder sample was poured into the hopper and allowed to flow through the funnel orifice. The flow rate was determined as the ratio of weight (g) to time (seconds).

To develop a specific methodology for the evaluation of the OLZ batches, different nozzles (6, 8, 10, 11.3, 15 and 25 mm) and stirring device speeds (speeds 1, 2, 3 and 4) were tested to identify the minimum diameter orifice and speed at which the powder flows.

### Wettability

Wettability studies were performed using the sessile drop method with a drop shape analyser (Krüss DSA 100, Germany) (LA ZARA et al., 2021). Approximately 300 mg of each OLZ sample was compacted in disks at 800 psi for 1 minute with the aid of a hydraulic press.

A drop of liquid (water or buffers saturated with OLZ) was dispensed on the disc surface, and images were captured immediately after. The contact angle was measured by the equipment and calculated using a mathematical expression suitable for determining the shape of the drop. The tests were performed in triplicate at room temperature (between 20 °C and 25 °C).

### **Solubility**

The equilibrium solubility was determined using the shake flask method (DIXIT et al., 2011). The solubility was evaluated in 0.1 mol.l<sup>-1</sup> hydrochloric acid (HCl), 0.05 mol.l<sup>-1</sup> acetate buffer (pH 4.5) and 0.05 mol.l<sup>-1</sup> phosphate buffer (pH 6.8), which were prepared according to the methods of the United States Pharmacopeia (USPNF, 2024). A known excess amount of sample was added to a flask filled with 100 ml of medium and shaken at 150 rpm at 37 ± 0.5 °C for 48 hours in an orbital shaking incubator (Nova Ética 430/RSBPE, Brazil). Clear supernatant was withdrawn at 1, 6, 24 and 48 hours, immediately filtered through a 0.45 µm syringe filter, diluted and analysed using an ultraviolet visible (UV-Vis) spectrophotometer (Varian Cary 50, USA) at 259 nm (maximum absorbance), with each pure medium used as a blank (DIXIT et al., 2011). The solubility measurements were performed in triplicate. In parallel, a stock solution of the drug in each medium at a concentration of 0.10 mg/ml was maintained under the same conditions as the samples to evaluate the stability of the drug in solution during the study.

The residual solids obtained from the suspensions after the 48-hour period were evaluated by differential scanning calorimetry (DSC) with a DSC 60 instrument (Shimadzu, Japan) to evaluate the potential phase transitions of olanzapine in solution. Approximately 2 mg of each sample was hermetically sealed in an aluminium pan and heated from 30 °C to 250 °C at a scan rate of 10 °C/minute under a nitrogen atmosphere (50 ml/minute).

### **Powder dissolution profile**

A common method for investigating the dissolution kinetics of powders follows a "bulk approach," where dissolution is studied using a substantial amount of powder. This approach typically relies on standard methodologies, such as measuring dissolution kinetics with a USPNF dissolution apparatus (MARABI et al., 2008; PATEL et al., 2025). In these studies, both the physical and chemical properties of the liquid medium (e.g., surface tension, viscosity, density, and temperature) and the powder itself (e.g., particle size, density, porosity, and chemical composition) play significant roles in influencing dissolution kinetics (MARABI et al., 2008). The tendency of particles to agglomerate may also influence the dissolution of poorly water-soluble drugs, as once particles form cohesive masses within the dissolution medium, the available surface area decreases, directly affecting dissolution rates (DE VILLIERS et al., 1996). Therefore, the objective of this test was to evaluate the dissolution profiles of OLZ powders to determine the effects of polymorphism, particle size distribution and agglomeration on the dissolution results.

Dissolution profiles of the raw materials were evaluated using a USP type II (paddle) apparatus (Pharmatest PTWS 3CE, Germany) (ELSHAHAT et al., 2024; RUDRANGI et al., 2015). Approximately 25 mg of OLZ was accurately weighed and transferred to a dissolution vessel containing 900 ml of dissolution medium (27.78 µg/ml of the analyte) at 37 ± 0.5 °C under a rotation speed of 50 rpm. Aliquots were withdrawn at predetermined time intervals (3, 5, 7, 10, 12, 15, 30 and 60 minutes), filtered, diluted to the final concentration (8.33 µg/ml) and quantified using a UV-Vis spectrophotometer (Varian Cary 50, USA) at 259 nm as previously described (ELSHAHAT et al., 2024; RUDRANGI et al., 2015).

The analytical curves for the UV method were constructed by diluting aliquots taken from OLZ working standard solutions (100 µg/ml) with

dissolution medium in 100 ml volumetric flasks, resulting in a linear concentration range of 2.5, 5, 8, 10 and 15 µg/ml. Each concentration was analysed in duplicate, and the average values were used to calculate the regression equation and correlation coefficient ( $r^2 > 0.999$ ).

Considering that OLZ is a drug with pH-dependent solubility (ELSHAHAT et al., 2024), several solvents were selected to evaluate the drug dissolution profiles when exposed to different pH values in gastrointestinal tract fluids (TASEVSKA et al., 2025). The experiments were conducted in 0.1 mol.l<sup>-1</sup> HCl, 0.05 mol.l<sup>-1</sup> acetate buffer (pH 4.5), 0.05 mol.l<sup>-1</sup> phosphate buffer (pH 6.8), 0.05 mol.l<sup>-1</sup> acetate buffer (pH 4.5) with 0.5% sodium lauryl sulfate (SLS) and 0.05 mol.l<sup>-1</sup> phosphate buffer (pH 6.8) with 0.5% SLS. Six samples of each API were evaluated in each proposed medium (n=6).

### **Preparation of OLZ formulations**

The tablets were prepared by direct compression. Three different batches were manipulated, which consisted of OLZ (here called L1, the batch produced with OLZ A, L2 with OLZ B, and L3 with OLZ C), spray-dried lactose monohydrate (Foremost Farmus, United States of America) as the diluent, microcrystalline cellulose 102 (Blanver, Brazil) as the diluent, crospovidone (Nanhang Industrial, China) as the disintegrant, hypolose (Ashland, United States of America) as the tablet binder, magnesium stearate (Magnesia, Germany) as the lubricant and Opadry® 03F (Colorcon, United States of America), containing hypromellose, titanium dioxide, macrogol and propylene glycol, as the coating agent. The formulation proposed was qualitatively similar to a reference medicine (Zyprexa®). The qualitative and quantitative compositions and the process (direct compression) were the same for all three batches; therefore, the physicochemical properties of the different APIs were assumed to be the only factors influencing the tablet results.

All formulation components, except the lubricant magnesium stearate, were manually sieved through a 1 mm mesh and mixed in a V blender (Lawes, Brazil) in different stages for a total of 35 minutes. Magnesium stearate was then added to the blend and mixed for an additional 4 minutes. The density and flowability of the powder mixtures were evaluated according to methods described previously (USPNF, 2024).

Using a tablet press (Lawes, Brazil) equipped with 10 mm round punches with biconcave faces, the produced mixtures were compressed directly into tablets with an average weight of 400 mg, which is equivalent to a 10 mg dose of OLZ. During compression, the disintegration time, weight variation, friability and tablet breaking force were determined in tablet cores, according to general chapters described in the Brazilian Pharmacopeia (ANVISA, 2024b). The tablets were subsequently coated with a WG 3.5 Coater lab drum (WS Usinagem, Brazil). The coated tablet evaluation included disintegration time, weight variation (ANVISA, 2024b), OLZ content (USPNF, 2024) and dissolution profile (ANUP et al., 2018; DA COSTA et al., 2022).

### **Disintegration**

Six tablets were placed in the basket rack assembly of the disintegration apparatus (Nova Ética, Brazil), and water at  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  was used as the immersion fluid. The time at which all the tablets were completely disintegrated was determined (ANVISA, 2024b).

### **Weight variation**

Twenty tablets were weighed individually, and the average weight was calculated. The requirements were met if the weights of no more than two tablets differed from the average by more than 5% and no tablet differed in weight by more than double that percentage (ANVISA, 2024b).

### **Friability**

Twenty accurately weighed tablets were placed

into the friability test apparatus (Sotax, Switzerland) and then rotated 100 times (4 minutes at 25 rpm). Afterwards, the tablets were weighed again. The percentage difference between the initial and final weights represents powder loss and is a measure of tablet friability (ANVISA, 2024b).

### Tablet breaking force

Tests were carried out on a breaking force tester (Nova Ética, Brazil). The average breaking force of twenty tablets was determined, with the results expressed in Newtons (N) (ANVISA, 2024b).

### Assay

OLZ content in the tablets was determined using a high-performance liquid chromatography (HPLC) system (Shimadzu, Japan) equipped with a diode array detector at 260 nm (USPNF, 2024). Separation was carried out isocratically on an L7 (150 × 4.6 mm, 5µm) HPLC column. A mixture (1:1) of sodium phosphate solution (pH 2.5) with sodium lauryl sulfate and acetonitrile was used as the mobile phase and delivered at a flow rate of 1.5 ml/minute. The column was maintained at room temperature, and the injection volume was 20 µl. For sample preparation, five tablets were transferred into a 100 ml volumetric flask and diluted with the mobile phase to volume. The flasks were mixed and sonicated for 10 minutes. A portion of the obtained solution was centrifuged, and the clear supernatant was diluted with the mobile phase to a 0.1 mg/ml OLZ solution. The standard solutions were prepared at the same concentration (0.1 mg/ml OLZ).

### Dissolution profile of the OLZ formulations

The dissolution profiles of the OLZ formulations were obtained using a dissolution testing instrument (Pharma Test, Germany) equipped with a USP NF II apparatus (paddle) (ANUP et al., 2018; DA COSTA et al., 2022). The dissolution medium was 900 ml of 0.1 mol.l-1 HCl, 0.05 mol.l-1 acetate buffer (pH 4.5) or 0.05 mol.l-1 phosphate buffer (pH 6.8), all of which were

prepared according to USP specifications, at  $37 \pm 0.5$  °C with a rotation speed of 50 rpm for 30 minutes. Six tablets from each batch were evaluated in each medium. At predetermined time intervals (5, 7, 10, 12, 15 and 30 minutes), 10 ml samples were collected and filtered immediately (0.45 µm syringe filter). The concentration of OLZ in solution was measured using a UV spectrophotometer (Varian Cary 50, USA) at a wavelength of 259 nm. The dissolution data obtained were plotted as cumulative drug release versus time. Calibration curves were constructed by diluting aliquots taken from OLZ working standard solutions (100 µg/ml) with dissolution medium in 100 ml volumetric flasks, resulting in a linear concentration range of 2.5, 5, 8, 10 and 12 µg/ml in each dissolution medium examined. Each concentration was analysed in duplicate, and the average values were used to calculate the regression equation and correlation coefficient ( $r^2 > 0.999$ ).

The results obtained are expressed as percentages of dissolution and represent the averages  $\pm$  standard deviations of 6 repetitions ( $n = 6$ ). Two batches of the reference product (Zyprexa®), named R1 and R2, were also evaluated for comparative reasons.

Different dissolution profiles were compared in terms of the mean dissolution time (MDT) (ZHANG et al., 2010) and dissolution efficiency (DE) (KHAN, 1975) (Equation 4):

$$DE = \frac{\int_{t_1}^{t_2} y \cdot dt}{y_{100} \cdot (t_2 - t_1)} \times 100\%$$

(4)

DE is the area under the curve between time points  $t_1$  and  $t_2$  and is expressed as a percentage of the curve at maximum dissolution  $y_{100}$  over the same time period. In addition, the dissolution profile similarity assessment was calculated using the similarity factor ( $f_2$ ) according to Equation 5:

$$f2 = 50 \times \left\{ \log \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \times \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (5)$$

where **n** is the number of dissolution time points and **R(t)** and **T(t)** are the reference and test percentages of the dissolved products, respectively, at time (t).

The OLZ release kinetics were evaluated according to the following models: zero order, first order, Higuchi, Hixson Crowell and Korsmeyer Peppas. The model that gave the highest coefficient of determination ( $R^2$ ) was considered the most suitable model for describing the release of OLZ from tablets (ANDERSON et al., 1998; MOURÃO et al., 2010).

All the parameters were calculated using DDSolver Excel add-in software (ZHANG et al., 2010).

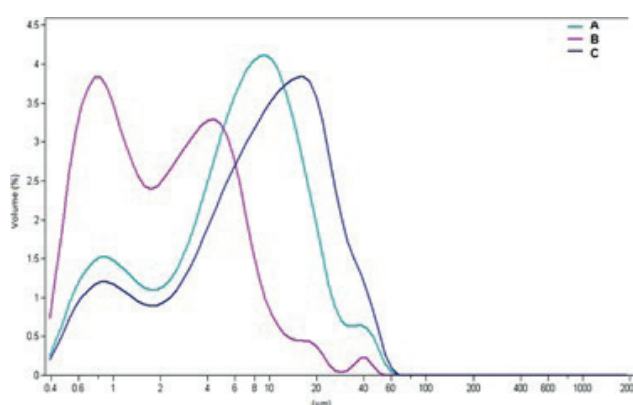
## RESULTS AND DISCUSSION

Considering that the original properties of raw materials are not significantly modified during the direct compression process, their intrinsic flow and compressibility can be limiting properties (SOUSA et al., 2023). Therefore, the OLZ API powders were characterized according to their particle size distributions, density and flow properties. Table 1 and Figure 1 show the results of the particle size distributions of the API OLZ from Manufacturers A, B and C.

**Table 1:** Particle size distributions of the olanzapine samples.

| Samples  | Particle size (µm) |                 |                 |                   |             |
|----------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------|
|          | d <sub>10</sub>    | d <sub>50</sub> | d <sub>90</sub> | d <sub>mean</sub> | Span        |
| <b>A</b> | 0.91 ± 0.02        | 11.77 ± 0.46    | 18.89 ± 0.69    | 9.18 ± 0.69       | 2.75 ± 0.11 |
| <b>B</b> | 0.06 ± 0.00        | 1.94 ± 0.07     | 7.08 ± 0.18     | 3.42 ± 0.09       | 3.34 ± 0.03 |
| <b>C</b> | 1.22 ± 0.11        | 10.35 ± 0.97    | 29.23 ± 0.36    | 13.39 ± 1.14      | 2.71 ± 0.24 |

The results are expressed as the averages ± standard deviations (SDs) (n=3).



**Figure 1:** Comparative profiles of particle size distribution of olanzapine.

According to the results, OLZ B presents a particle size distribution with smaller particle diameters. The samples from Manufacturers A and C have particle sizes closest to each other, with OLZ C presenting larger ones. The three batches evaluated present high span values, indicating a large variation in the particle size distribution of these samples. Powder flow is related not only to the particle size but also to the particle size distribution: for powders with narrow particle distributions, the flow increases significantly with increasing particle size (GOH et al., 2018; LIU et al., 2008). For powders with the same average size, the more uniform this distribution is, the better the flow properties of these powders are. These data contradict the flow results obtained for the OLZ through the indirect methods (Hausner ratio, Carr's index and angle of repose) presented later. The batch of Manufacturer B, classified as good flow, has the smallest particle size and the highest span index among the three

samples evaluated. Thus, as observed in practice (and presented later in this paper), the flow problems encountered for these samples are justified.

Figure 1 shows that the three lots present bimodal distributions (although in different patterns), suggesting the presence of two frequencies of different sizes for each of the evaluated samples. This type of distribution can be attributed to a series of characteristics of the samples under analysis, related to the micronization process and the presence of agglomerates (MARUSHKA et al., 2022), particle shape or even issues related to the analytical technique (CHENDO et al., 2023; SHEKUNOV et al., 2007; TINKE et al., 2008).

The density results obtained for the OLZ samples and the resulting Hausner ratio and compressibility index are shown in Table 2.

**Table 2:** Density, Hausner ratio and Carr's index of olanzapine samples.

| Sample | Bulk density (mg/ml) | Tapped density (mg/ml) | Hausner ratio | Carr's index | Flow character |
|--------|----------------------|------------------------|---------------|--------------|----------------|
| A      | 0.25 ± 0.01          | 0.32 ± 0.01            | 1.30 ± 0.03   | 22.79 ± 1.93 | Passable       |
| B      | 0.26 ± 0.01          | 0.31 ± 0.01            | 1.17 ± 0.02   | 14.78 ± 1.42 | Good           |
| C      | 0.33 ± 0.01          | 0.41 ± 0.01            | 1.28 ± 0.07   | 21.42 ± 4.29 | Passable       |

Data express as average ± standard deviation (n=3).

OLZ C has bulk and tapped densities higher than those of OLZ A and OLZ B. This fact can be explained as a function of the larger particle size of this sample in relation to the other samples. The bulk density of a powder is related to several factors, such as size, shape and cohesion among particles (ABDULLAH, GELDART, 1999; GOH et al., 2018). As a rule, an increase in particle size reduces the interaction and cohesiveness among them, favouring packaging in a denser form and

generating higher density results, which justifies the higher value found for the sample of Manufacturer C.

According to the laser diffraction results, OLZ B has a much smaller particle size than the other two samples evaluated. The density values would also be expected to be lower for this manufacturer. However, sample B presented density results close to those of OLZ A, with even greater bulk density. This fact can be

justified since, during manipulation of the samples, the formation of agglomerates was observed in the raw material from Manufacturer B, which was probably related to the electrostatic charge originating during the micronization process of the batch. Additionally, this batch presented a moisture value close to the maximum limit specified by the USP NF (2024) (results not shown). Water adsorption may enhance the interactions among particles (primarily van der Waals forces), increasing the contact area and facilitating the formation of agglomerates (SHAH et al., 2023). These agglomerates behave as larger particles, making technical execution difficult and causing deviations

from the expected results during the determination of powder density.

For the same reasons, the Carr's index and Hausner ratio obtained for the three batches indicated that the sample from Manufacturer B presented good flow compared with OLZ A and OLZ C, which were classified only as passable flow (Table 2).

Direct (flow rate) and indirect (angle of repose) methods were used to characterize the flow of olanzapine powders. The results are presented in Table 3.

**Table 3:** Powder flowability results of olanzapine samples.

| Sample | Flow rate<br>(seconds/100 g) | Angle of repose (°) | Flow character |
|--------|------------------------------|---------------------|----------------|
| A      | 33.2 (14.9 - 42.8)           | 38.1                | Fair           |
| B      | 20.9 (17.1 - 24.0)           | 35.3                | Good           |
| C      | 23.7 (22.2 - 25.8)           | 33.4                | Good           |

Unlike indirect methods for flowability assessment, there is no general scale in the literature for classifying powders based on the flow values obtained, as these methods are extremely dependent on the equipment parameters configured for each product (USP NF, 2024). However, the method allows comparison of the relative values obtained for each of the OLZ batches, evaluated according to the same experimental conditions (25 mm nozzle and use of a stirring device at speed 4; other parameters were evaluated, but the best ones are those cited here).

The results revealed increasing flowability in the following order: B > C > A. This trend was relatively similar to that observed with the other method (Table 3). In both cases, sample B presented the best flow characteristics.

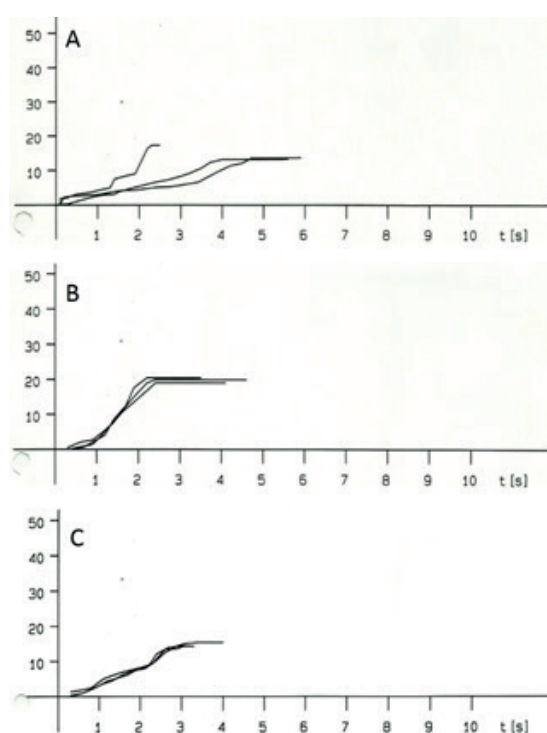
According to the behaviour observed during the analysis, powders that do not flow freely may have funnel-like flow, in which the particles of the upper surface of the powder bed are the first to flow, forming the so-called "rat hole" in the centre of the sample. The residual powder, however, remains adhered to the funnel wall due to the cohesive/adhesive properties of the particles. A challenge associated with this type of flow pattern is the potential collapse of the structure, leading to periods of excessive flow alternating with other periods of slow or zero flow, making the flow uneven. This erratic flow profile was observed for the three samples, accounting for the substantial variation among the replicates within each batch (Table 3).

Powder flow is influenced by multiple factors. The samples evaluated here present a series of variable parameters, such as the crystalline phase composition,

particle size and density. In any case, the performance of each sample was quite different, with sample A showing an irregular and nonreproducible flow; sample B had a more accelerated, uniform and reproducible course, with the flow of all material being observed throughout the test; and sample C demonstrated relatively regular and reproducible flow. However, none of them demonstrated a continuous and regular flow throughout the entire test.

Wettability is an important mechanism that

contributes to the rate of drug dissolution. This parameter is more critical in the case of poorly soluble drugs. In these cases, the choice of dissolution medium has a direct influence on the results obtained (PURI et al., 2010). Thus, the wettability of the OLZ samples was evaluated in different dissolution media, according to the dissolution studies described later. The wettability results of the OLZ samples in water, 0.1 mol.l<sup>-1</sup> HCl, and 0.5% (w/v) sodium acetate buffer with SLS and pH 6.8 sodium phosphate buffer with 0.5% (w/v) SLS are shown in Figure 2.



**Figure 2:** Wettability analysis for olanzapine samples in different medium.

OLZ A had a lower contact angle when water was used, indicating increased wettability compared with those of batches B and C, which had contact angle values very similar to each other (Figure 2).

The contact angles in the media tested were much smaller than those obtained in water, indicating greater wettability of the materials in these media. In 0.1 mol.l<sup>-1</sup> HCl and buffered media, however, it was not possible to observe differences among the contact

angles obtained for the three samples.

The solubility results of the OLZ samples in different media are presented in Table 4. Our results demonstrated that OLZ presents pH-dependent solubility: there is a reduction in the solubilized drug concentrations with increasing pH of the dissolution medium (Table 4), as expected considering the basic nature of the drug (SELMIN et al., 2021). In acidic medium (similar to gastric pH), it was not possible to

observe differences among the solubility data for the three manufacturers. However, in phosphate buffer at pH 6.8 (similar to the intestinal pH), greater solubility was observed for OLZ A than for the OLZ preparations from the other two manufacturers.

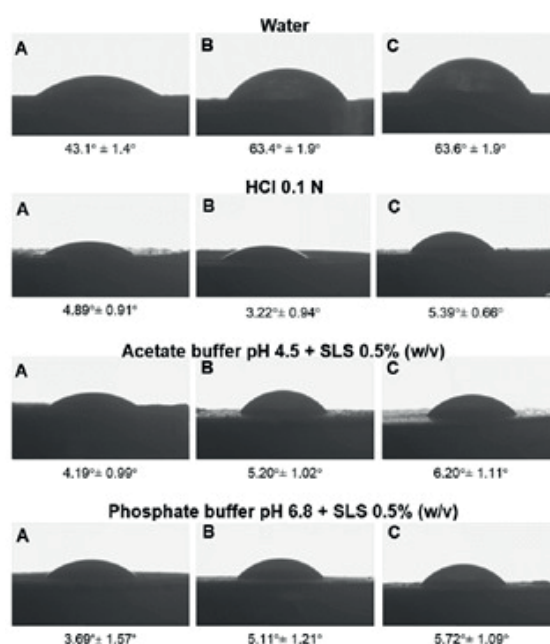
**Table 4:** Solubility results (mg/ml) of olanzapine samples in different media after 48 hours.

| Sample | HCl 0.1M     | Acetate buffer<br>pH 4.5 | Phosphate buffer<br>pH 6.8 |
|--------|--------------|--------------------------|----------------------------|
| A      | 21.72 (0.5%) | 5.85 (0.6%)              | 0.44 (1.4%)                |
| B      | 21.24 (0.1%) | 4.69 (0.7%)              | 0.22 (1.6%)                |
| C      | 21.49 (0.4%) | 5.10 (0.6%)              | 0.20 (1.3%)                |

Data expressed as average  $\pm$  standard deviation (SD) (n=3).

OLZ A and C solutions remained stable throughout the study. OLZ B, however, presented the greatest decrease in content, with reductions of 6% and 5% in the 0.1 mol. $\text{L}^{-1}$  HCl and acetate buffer pH 4.5 media, respectively.

Another important factor to be evaluated during equilibrium solubility is related to the phase transition in the suspension. Thus, it is important to isolate the solid in suspension to ensure that the same form of the compound initially used is present at the end of the study (BRAGA et al., 2022). Figure 3 shows the DSC curves obtained for samples from batches A, B and C collected after 48 hours of solubility study in 0.1 mol. $\text{L}^{-1}$  HCl and phosphate buffer, pH 6.8. Under both conditions, all samples presented an endotherm at temperatures close to 100 °C, which can be related to the formation of hydrates during the solubility test.



**Figure 3:** DSC curves of olanzapine samples after 48 hours of equilibrium solubility study in HCl 0.1 mol. $\text{L}^{-1}$  (A) and in phosphate buffer pH 6.8 (B).

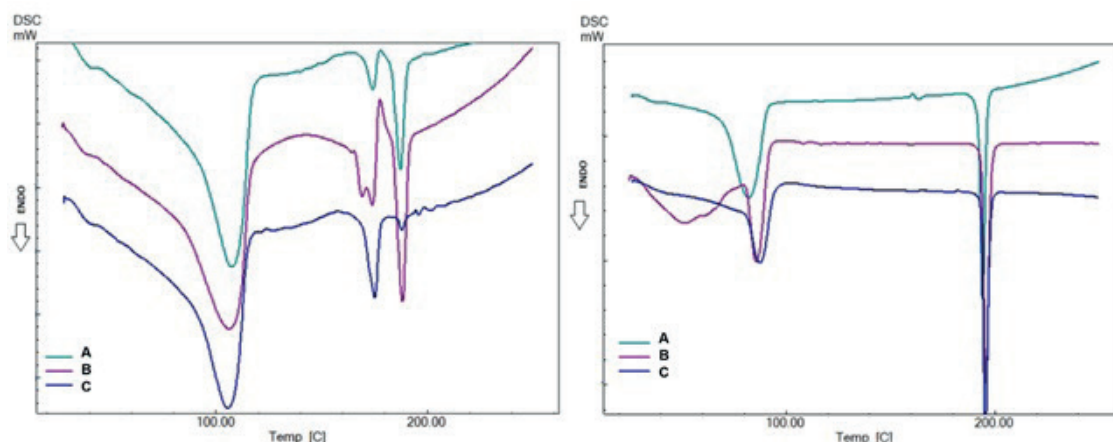
As presented by Testa et al. (2019), the three batches evaluated here were characterized by different techniques, and polymorphs II and III were present in the three batches, whereas polymorph I was detected in samples A and B (TESTA et al., 2019).

Owing to the differences in the composition of the crystalline phases, the samples had dissimilar thermal behaviours. Samples A, B and C presented endothermic peaks close to 190 °C. However, sample C presented a second endothermic peak close to 180 °C, quickly followed by an exothermic signal (TESTA et al., 2019). After the solubility tests, the thermal behaviours observed in this study were different from those previously reported for all samples, especially in 0.1 mol.l<sup>-1</sup> HCl. As such, during the solubility tests, the samples, with different polymorphic compositions, transitioned to hydrated forms, possibly of different types. Paisana et al. (2016) reported the hydrate transformations of anhydrous OLZ polymorphs I and II upon exposure to moisture conditions and direct contact with water, such as in solubility experiments. In aqueous medium, both polymorphs transform into the same two hydrates (higher hydrate and dihydrate B); these transitions occur within minutes to few hours. Therefore, the solubility may not be related to the initial crystal form, and the difference observed for

sample A may be due to the composition of the crystal forms in the raw material, which can change the transition rate and consequently the solubility.

Extensive research has been dedicated to understanding the dissolution kinetics of powders (DA COSTA et al., 2013; DE VILLIERS et al., 1996; MARABI et al., 2008; PATEL et al., 2025). Because dissolution is a prerequisite for absorption (ZHANG et al., 2018), any alteration in the former can significantly affect the latter. Therefore, studying the dissolution behaviour of drug substances—particularly those with moderate or poor solubility—is crucial. Additionally, understanding the comparative dissolution rates of various chemical (e.g., salt, ester, prodrug) (FANDIÑO et al., 2021; GONG et al., 2021) and physical (e.g., polymorph, solvate, particle size) (BAHL, BOGNER, 2008; DA COSTA et al., 2022; ELSHAHAT et al., 2024) forms of a drug is essential for selecting the optimal form for further development.

Owing to the high solubility of OLZ in 0.1 mol.l<sup>-1</sup> HCl, it was not possible to observe differences in the dissolution profiles obtained for the three samples (Figure 4). The high solubility in acid medium minimizes the impact that differences in particle size distribution, wettability and crystallinity could have on the dissolution of these materials.



**Figure 4:** Dissolution profiles of olanzapine samples in (a) HCl 0.1 mol.l<sup>-1</sup> (b) acetate buffer pH 4.5, (c) acetate buffer pH 4.5 with SLS 0.5%, (d) phosphate buffer pH 6.8 (w/v), (e) phosphate buffer pH 6.8 with SLS 0.5% (w/v).

In phosphate buffer at pH 6.8, it was difficult to disperse the samples in the dissolution medium, especially for OLZ B and C. When the samples were transferred to a vessel with heated dissolution medium, particle aggregation (including drug floating and sticking to the vessel and paddle shaft) was visually observed. This behaviour is related to the lower wettability of samples B and C, as reported, and is reflected in the high standard deviation values. Additionally, after 60 minutes of testing, it was possible to achieve only approximately 50% dissolution of samples B and C relative to the initially weighed mass, whereas 90% of sample A dissolved (Figure 4).

The low final dissolution results obtained for samples B and C and the high RSD values indicate that the methodology used was not adequate to comparatively determine the dissolution profiles among the three batches of OLZ. Thus, the impact of the addition of 0.5% (w/v) SLS to the dissolution medium was evaluated. Unlike the dissolution pattern observed among the batches of OLZ before the addition of SLS to the medium, the presence of the surfactant favoured the dispersion of the sample from batch C, which presented a dissolution value close to 100% in the first few minutes of the test. Samples A and B presented dissolution profiles that were very similar to each other but lower than the profile obtained for Manufacturer C (Figure 4). In acetate buffer at pH

4.5, the behaviour of the samples was similar to that observed in buffer at pH 6.8. With the addition of SLS to the medium, sample C presented the highest values of dissolution, whereas samples A and B presented lower dissolution results but with similar profiles (Figure 4). As previously described, sample C was the only one that did not have polymorph I in its composition (TESTA et al., 2019). The SLS used in the dissolution tests contributed to the increasing wettability of sample C and possibly changed the transition rate of the polymorphs to hydrated forms, modifying the order of the samples in relation to the greater dissolution observed.

Based on the physicochemical properties of the OLZ samples, the drug proved to be a candidate with poor flowability, which may affect its manufacturability by direct compression. Therefore, selecting suitable excipients is crucial, as they should exhibit good flowability and a low tendency to segregate (GULSUN et al., 2018). The flow characteristics of the powder mixtures prepared for the direct compression process were evaluated by measuring the bulk and tapped densities, Carr's index, the Hausner ratio and the angle of repose.

The bulk density values obtained for the powder mixtures of batches L1, L2 and L3 produced with samples A, B and C of OLZ, respectively, are shown in Table 5.

**Table 5:** Density, Hausner ratio and Carr's index of olanzapine mixture batches.

| Sample | Bulk density (mg/ml) | Tapped density (mg/ml) | Hausner ratio | Carr's index | Flow character |
|--------|----------------------|------------------------|---------------|--------------|----------------|
| L1     | 0,57 ± 0.01          | 0.73 ± 0.00            | 1.29 ± 0.02   | 22.62 ± 1.46 | Passable       |
| L2     | 0.54 ± 0.02          | 0.70 ± 0.01            | 1.29 ± 0.06   | 22.55 ± 3.49 | Passable       |
| L3     | 0.59 ± 0.00          | 0.75 ± 0.00            | 1.28 ± 0.00   | 21.57 ± 0.00 | Passable       |

Data expressed as average ± standard deviation (SD) (n=3).

The density results were ranked as  $L2 < L1 < L3$ . The three formulations contained the same qualitative and quantitative composition, differing only by the OLZ in each sample. Although OLZ was present at small concentrations in the formulations, it was possible to observe a correlation between the particle size distribution of the API and the final density of the powder mixtures (particle size  $OLZ\ B < OLZ\ A < OLZ\ C$ ).

Powder mixture L2, produced with OLZ B, presented lower values of bulk and tapped density. As previously reported, agglomerate formation was observed in sample B, making it difficult to perform the tests and

interpret the results. However, the mixing of this raw material with the excipients and the sieving of the powders during the manipulation process of the test batch allowed the dispersion of the agglomerates, making L2 more uniform. Consequently, the density results could be correlated with the particle size of the API samples.

Because there is no standardized methodology for evaluating the products, different nozzle sizes and stirring device speeds were tested to establish the best experimental conditions for flowability evaluation. The results were more reproducible when a 6 mm nozzle was used with a stirring device at speed 1 (Table 6).

**Table 6:** Powder flowability results of olanzapine formulations.

| Sample | Flow rate<br>(seconds/100 g) | Angle of repose (°) | Flow character |
|--------|------------------------------|---------------------|----------------|
| L1     | 65.6 (63.0 – 69.5)           | 40.7                | Fair           |
| L2     | 67.6 (66.4 – 68.3)           | 43.0                | Passable       |
| L3     | 56.3 (55.2 – 55.0)           | 38.8                | Fair           |

Sample L3 presented better flowability than the other batches did. In accordance with the angle of repose, all batches were classified as fair flow, whereas L2 was classified as passable flow. Upon evaluating the results, it was not possible to verify differences in the flowability of the mixtures containing different batches of OLZ. Importantly, the flow properties of powder mixtures containing low percentages of the API are dictated primarily by the characteristics of the excipients. In the proposed formulation, OLZ represents only 2.5% (w/w), which would justify the similarities found among the evaluated batches.

Disintegration time, weight variation, friability and tablet breaking force were measured for quality control of both OLZ tablet cores and coated tablets to evaluate their *in vitro* performance, and the results are presented in Table 7.

**Table 7:** Quality control parameters of developed olanzapine formulations.

| Sample                          | L1<br>Core | Coated | L2<br>Core | Coated | L3<br>Core | Coated |
|---------------------------------|------------|--------|------------|--------|------------|--------|
| <b>Disintegration (minutes)</b> | 2          | 6      | 2          | 6      | 2          | 7      |
| <b>Friability (%)</b>           | 0.07       | -      | 0.13       | -      | 0.08       | -      |
| <b>Breaking force (N)*</b>      | 114        | -      | 107        | -      | 116        | -      |
| <b>Weight average (mg)*</b>     | 404.1      | 420.7  | 397.0      | 416.5  | 405.7      | 414.7  |
| <b>Assay (%)</b>                | -          | 97.8   | -          | 97.3   | -          | 96.9   |

\* Tablet breaking force and weight variation results expressed as average.

Tablet cores prepared from the three OLZ samples exhibited low weight variation, acceptable breaking force, low friability and fast disintegration time (Table 7). The breaking forces of the tablets remained in the 107–116 N range, and their friability was low (<1%) in all the cases, indicating good tabletability and sufficient mechanical strength to withstand abrasion during the subsequent coating process. All formulations met the 30-minute limit for disintegration time of both uncoated (core) and coated tablets according to the Brazilian pharmacopeia.

The weight differences among all three batches met the pharmacopeial criteria and did not deviate more

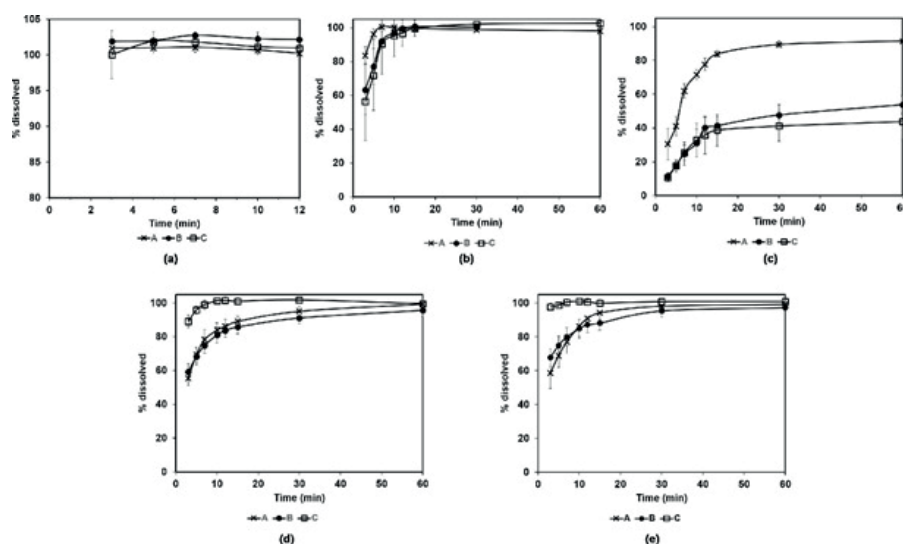
than 5% from average, indicating that the powder mixtures maintained homogeneity throughout the process (ULUHAN et al., 2023). The drug contents for all olanzapine formulations (L1, L2 and L3) were 96.9–97.8% of the expected values.

Dissolution profiling was conducted on OLZ tablets, and the results were compared with those of the reference medicine Zyprexa®, as illustrated in Figure 5. The similarity between the dissolution profiles of the test and reference products was calculated for exploratory purposes using the similarity factor ( $f_2$ ), as presented in Table 8.

**Table 8:** Similarity factors calculated for olanzapine tablets compared to reference product.

| Medium                             | R1 x Test | $f_2$ | R2 x Test | $f_2$ |
|------------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
| <b>HCl 0.1M</b>                    | R1 x L1   | 79    | R2 x L1   | 74    |
|                                    | R1 x L2   | 65    | R2 x L2   | 59    |
|                                    | R1 x L3   | 67    | R2 x L3   | 60    |
| <b>Acetate buffer<br/>pH 4.5</b>   | R1 x L1   | 72    | R2 x L1   | 73    |
|                                    | R1 x L2   | 42    | R2 x L2   | 43    |
|                                    | R1 x L3   | 69    | R2 x L3   | 66    |
| <b>Phosphate<br/>buffer pH 6.8</b> | R1 x L1   | 60    | R2 x L1   | 61    |
|                                    | R1 x L2   | 39    | R2 x L2   | 56    |
|                                    | R1 x L3   | 39    | R2 x L3   | 54    |

In 0.1 mol.L<sup>-1</sup> HCl, the obtained values fell within the acceptable range of 50–100 (COSTA, SOUSA LOBO, 2001). Both the reference and test products showed very rapid dissolution, with more than 85% of the drug dissolved in 15 minutes (Figure 5).



**Figure 5:** Comparative dissolution profiles of olanzapine formulations in (a) HCl 0.1 mol.L<sup>-1</sup> (b) acetate buffer pH 4.5, (c) phosphate buffer pH 6.8.

In acid medium, the similarity of the dissolution profiles is consistent with the results of the solubility and powder dissolution tests, indicating no significant differences among OLZ A, OLZ B and OLZ C. Class II drugs, which exhibit weak base characteristics, such as OLZ, can dissolve at low pH values. Thus, the fasted stomach is the most favourable environment for the dissolution of these drugs, but in most cases, a small change in gastric pH can significantly alter its solubility, causing great intra- and interindividual variability and erratic drug absorption (DRESSMAN et al., 2007). Few drugs are absorbed in the stomach; generally, the dissolved drug must pass into the small intestine for absorption to occur. However, exposure of the drug to the higher pH values of intestinal fluids may lead to its precipitation before it reaches the site of absorption, compromising its bioavailability (DRESSMAN et al., 2007; KLEIN, 2010). Thus, assessing the dissolution profile of products containing class II drugs in media with different pH ranges can help to understand their *in vivo* behaviours (DRESSMAN et al., 1998). Therefore, the tests and reference tablets of OLZ were also evaluated for their dissolution profiles in

acetate buffer (pH 4.5) and phosphate buffer (pH 6.8) (Figure 5).

In contrast to the behaviour reported in acidic medium, at pH 4.5, L2 presented *f*<sub>2</sub> values less than 50 compared with both reference batches (R1 and R2), indicating potential inequivalence. Additionally, the two batches of the reference drug showed distinct dissolution profiles in phosphate buffer at pH 6.8. Sample R1 showed drug dissolution values approximately 10% lower than those obtained for sample R2 within the first 15 minutes. The dissolution values were similar only at the end of the study (Figure 5). Among the three OLZ batches evaluated, all presented adequate *f*<sub>2</sub> factors compared with R2. However, only sample L1 presented a similarity profile when both reference products were considered (Table 8).

The dissolution profiles of the OLZ tablets were also compared based on dissolution efficiency and mean dissolution time data, the results of which are presented in Table 9.

**Table 9:** Dissolution parameters of olanzapine tablets.

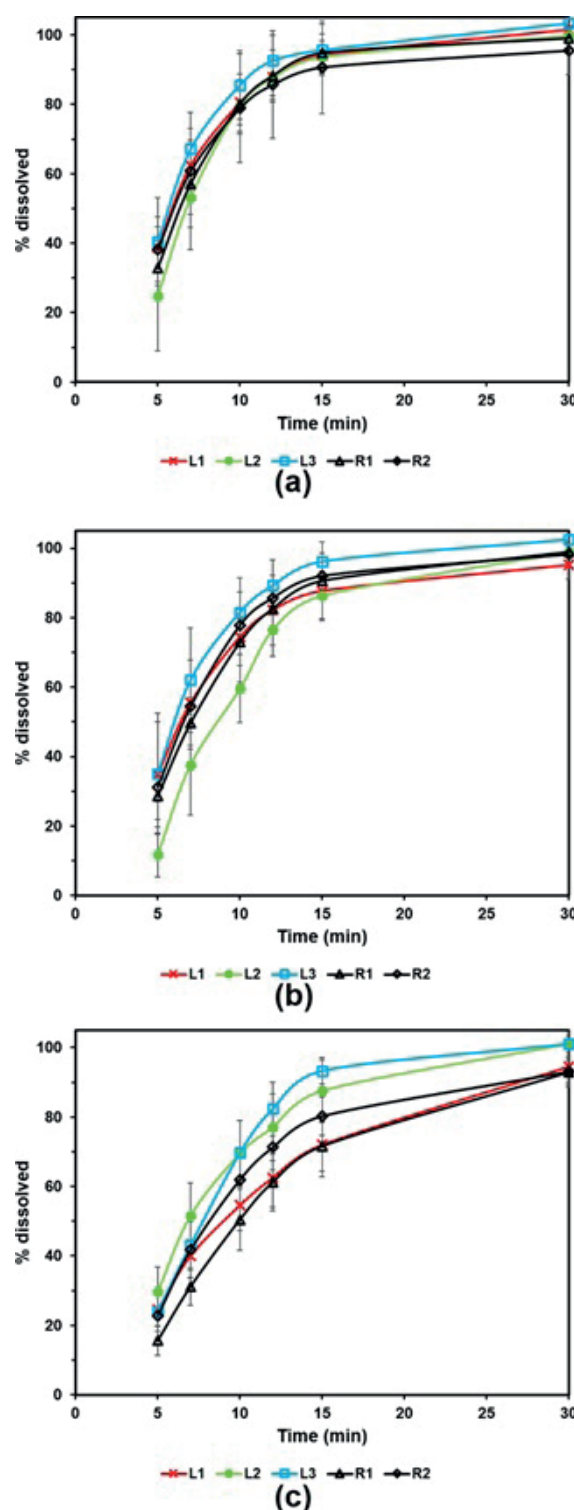
| Batch             | DE | MDT | Coefficient of determination (R <sup>2</sup> ) |               |         |                  |                |
|-------------------|----|-----|------------------------------------------------|---------------|---------|------------------|----------------|
|                   |    |     | Zero order                                     | First order   | Higuchi | Korsmeyer Peppas | Hixson Crowell |
| Dissolution media |    |     | HCl 0.1M                                       |               |         |                  |                |
| R1                | 77 | 7   | -0.7043                                        | 0.8612        | 0.6672  | -1.6626          | <u>0.9057</u>  |
| R2                | 74 | 7   | -1.2596                                        | 0.8903        | 0.6217  | 0.6449           | <u>0.9373</u>  |
| L1                | 77 | 7   | -0,9599                                        | 0.8442        | 0.6985  | -1.2950          | <u>0.9560</u>  |
| L2                | 74 | 8   | -0.1386                                        | 0.5695        | 0.6899  | 0.5011           | <u>0.8720</u>  |
| L3                | 80 | 7   | -1.2976                                        | 0.8661        | 0.6155  | -1.2688          | <u>0.9343</u>  |
| Dissolution media |    |     | Acetate buffer pH 4.5                          |               |         |                  |                |
| R1                | 75 | 7   | -0.5049                                        | 0.8943        | 0.7345  | 0.6515           | <u>0.9062</u>  |
| R2                | 74 | 7   | -0.4054                                        | 0.8489        | 0.7123  | 0.5911           | <u>0.8539</u>  |
| L1                | 72 | 7   | -0.7297                                        | <u>0.9177</u> | 0.7254  | 0.6814           | 0.8842         |
| L2                | 66 | 10  | 0.5444                                         | 0.5737        | 0.7386  | 0.2715           | <u>0.8573</u>  |
| L3                | 78 | 7   | -0.6871                                        | 0.8667        | 0.6934  | -1.6075          | <u>0.9121</u>  |
| Dissolution media |    |     | Phosphate buffer pH 6.8                        |               |         |                  |                |
| R1                | 58 | 11  | 0.7353                                         | 0.8867        | 0.8180  | 0.8192           | <u>0.9344</u>  |
| R2                | 65 | 9   | 0.2945                                         | <u>0.9136</u> | 0.8244  | 0.7171           | 0.8985         |
| L1                | 61 | 11  | 0.5470                                         | 0.9276        | 0,9135  | 0.8773           | <u>0.9827</u>  |
| L2                | 71 | 9   | 0.0452                                         | 0.8957        | 0.8477  | -1.21106         | <u>0.9594</u>  |
| L3                | 72 | 9   | 0.2520                                         | 0.7211        | 0.7644  | -2.0464          | <u>0.8608</u>  |

Underlined values indicate the highest  $R^2$  values.

Compared with the test and reference batches, the tablets presented a narrow DE range in both the 0.1 mol.L<sup>-1</sup> HCl and the pH 4.5 buffer media. The differences within the  $\pm 10\%$  limits suggest that the reference and test dissolution profiles are equivalent (ANDERSON et al., 1998). However, in buffer pH 4.5, f<sub>2</sub> values equal to 42 and 43 (L2 formulation) corresponded to DE differences of 9 and 8%, respectively. These results are similar to the findings of Anderson et al. (1998), where f<sub>2</sub> values ranging from 40–50 were not supported by the DE results. In buffer at pH 6.8, samples L2 and L3 presented greater rates of release than R1 did, with DE results superior to those of the reference product and in agreement with the results obtained with f<sub>2</sub> (Table 8). In all the cases in which  $f_2 \leq 40$ , the  $\Delta DE$  value was greater than 10%. The mean dissolution times were similar among all the test and reference formulations.

The dissolution data were analysed to assess the OLZ release kinetics. The coefficients of determination for each model are described in Table 9. The most suitable kinetics model for describing the release of OLZ tablets was the Hixson–Crowell model for all batches, both reference (Zyprexa®) and test formulations, in the dissolution media evaluated (HCl 0.1 M, pH 4.5 and pH 6.8). Exception were observed for formulations L1 and R2, which presented slightly higher R<sup>2</sup> values when the first-order model was applied at pH 4.5 and pH 6.8, respectively. The Hixson Crowell model assumes that drug release is limited by the drug particle dissolution rate rather than diffusion (COSTA, SOUSA LOBO, 2001). This model applies to pharmaceutical forms such as eroding tablets (KRUEGER et al., 2023), in which the surface area and diameter of the particles or tablets change over time and gradually decrease while maintaining their geometric shape throughout the dissolution process (GERAILI, MEQUANINT, 2020). As the dosage form surface area decreases, the release rate progressively diminishes, a phenomenon especially significant for tablets containing poorly water-soluble drugs, such as OLZ (TAVESKA et al.,

2025). Figure 6 shows the predicted Hixson–Crowell model compared with the observed values of the OLZ dissolution profile in 0.1 mol.L<sup>-1</sup> HCl.



**Figure 6:** Predicted and observed dissolution kinetics of reference (a) R1 and (b) R2 and test olanzapine formulations (c) L1, (d) L2 and (e) L3 in HCl 0.1M according to Hixson-Crowell model.

The comparative dissolution profile results demonstrate that formulations L1, L2 and L3 are similar to batches of the reference product in dissolution profiles conducted in media with pH values within the physiological range. Therefore, the proposed formulations can be considered equivalent to the reference product. Thus, they can be considered prototypes for further scale-up and the future fabrication of a pilot batch to complement regulatory and industrial process development.

## CONCLUSION

In this study, an immediate-release tablet composed of olanzapine fabricated by direct compression was proposed. Three batches from distinct API manufacturers were evaluated to assess critical quality attributes. The combination of various physicochemical techniques permitted the differentiation of samples based on properties such as particle size distribution, density and solubility. Despite the observed differences in density and flowability, they did not significantly affect tablet quality, probably due to the low API percentage in the tablet composition. All three formulations showed good mechanical strength and met the pharmacopeial standards for quality control.

When assessing the solubility and dissolution profiles, OLZ A, which has a moderate particle size and high wettability, exhibited superior solubility and dissolution, mainly in phosphate buffer at pH 6.8, which was the medium with the lowest drug solubility. In contrast, OLZ B, despite having the smallest particle size, demonstrated lower wettability, leading to poor dispersion, particle aggregation, and significantly lower dissolution results. These findings suggest that wettability plays a more crucial role in OLZ dissolution than does particle size alone. The impact of these raw material properties extends to tablet performance, as formulations produced with OLZ A (L1) presented the highest similarity to the reference drug Zyprexa across

all pH conditions, reflecting its superior wettability and solubility. Conversely, tablets formulated with OLZ B (L2) demonstrated lower similarity factors and reduced dissolution efficiency, particularly at pH 4.5, mirroring the poor dissolution characteristics of its raw material. Hence, for olanzapine, the physicochemical properties of the drug associated with the selected formulation and manufacturing process significantly influence product performance and quality.

The proposed approach, centered on direct compression and strategic raw material selection, offers several key advantages: reduced manufacturing complexity, cost-effectiveness, and consistent product quality despite raw material variability. The systematic characterization approach demonstrated in this work establishes a robust framework for raw material qualification that pharmaceutical manufacturers can implement to ensure consistent product quality despite supplier variability. This approach is particularly valuable in markets like Brazil where multiple API sources are common. By identifying wettability as a critical quality attribute for olanzapine raw material, manufacturers can develop targeted specifications and implement appropriate control strategies to mitigate variability risks. Additionally, implementing real-time analytical tools and advanced characterization methods would refine control strategies, supporting robust scale-up and regulatory alignment.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the support from CNPq (420221/2023-9) and FAPERJ (Rio Network for Innovation in Nanosystems for Health – NanoSAÚDE - E-26/010.000983/2019).

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## REFERENCES

ABDULLAH, E.C.; GELDART, D. The use of bulk measurements as flowability indicators. **Powder Technology**, v. 102, n. 2, p. 151-165, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(98\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(98)00208-3).

ANDERSON, N.H. et al. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, n. 4-5, p. 811-822, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(98\)00011-9](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(98)00011-9).

ANUP, N.; THAKKAR, S.; MISRA, M. Formulation of olanzapine nanosuspension based orally disintegrating tablets (ODT); comparative evaluation of lyophilization and electrospraying process as solidification techniques. **Advanced Powder Technology**, v. 29, p. 1913-1924, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apt.2018.05.003>.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Relatório de Inspeção internacional de fabricantes de insumos farmacêuticos ativos (RIIFA\_2023). Brasília: Anvisa, 2024a. 25 p. Available in: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/certificacao-e-fiscalizacao/manuais-e-orientacoes/relatorio-de-revisao-farmoquimicas-internacionais-2023>. Accessed on march 09, 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira. 7 ed. Brasília: Anvisa, 2024b. Volume I.

ASKIN, S. et al. Olanzapine form IV: discovery of a new polymorphic form enabled by computed crystal energy landscapes. **Crystal Growth & Design**, v. 19, n. 5, p. 2751-2757, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b01881>.

BAHL, D.; BOGNER, R.H. Amorphization Alone Does Not Account for the Enhancement of Solubility of Drug Co-ground with Silicate: The Case of Indomethacin. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, p. 146-152, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-007-9013-9>.

BECKMAN COULTER INC. User's manual: LS 13320 Laser diffraction particle size analyzer. Issue AD. 2019. 266 p.

BHANA, N. et al. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. **Drugs**, v. 61, n. 1, p. 111-61, 2001. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200161010-00011>.

BRAGA, D.; CASALI, L.; GREPIONI, F. The relevance of crystal forms in the pharmaceutical field: Sword of Damocles or innovation tools? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 9013, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169013>.

CHENDO, C.; PINTO, J.F.; PAISANA, M.C. Comprehensive powder flow characterization with reduced testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 642, p. 123107, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123107>.

CITROME, L. et al. A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, p. 2559-2569, 2019. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S209284>.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1).

DA COSTA, M.A. et al. Efavirenz Dissolution Enhancement I: Co-Micronization. **Pharmaceutics**, v. 5, p. 1-22, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5010001>.

DA COSTA, N.F. et al. Downstream Processing of Amorphous and Co-Amorphous Olanzapine Powder Blends. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 1535, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081535>.

DAI, S. et al. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design. **International Journal of Pharmaceutics**, v.

572, 118742, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118742>.

DE VILLIERS, M.M. Influence of agglomeration of cohesive particles on the dissolution behaviour of furosemide powder. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 136, n. 1-2, p. 175-179, 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04380-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04380-2).

DHONDT, J. et al. A multivariate formulation and process development platform for direct compression. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 623, 121962, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121962>.

DIXIT, M.; KINI, A.G.; KULKARNI, P.K. Enhancing the aqueous solubility and dissolution of olanzapine using freeze-drying. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 4, p. 743-749, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400011>.

DRESSMAN, J.B. et al. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 591-602, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.009>.

DRESSMAN, J.B. et al. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1011984216775>.

ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Zyprexa®: olanzapina. Responsável técnico: Felipe B.Z. da Silva. Porto Rico: Lilly del Caribe Inc., 2022. Bula de medicamento.

ELSHAHAT, A. et al. Formulation and optimization of olanzapine-carboxylic acid cocrystals orodispersible tablets: In-vitro/In-vivo study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 100, 106093, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106093>.

FANDIÑO, O.E. et al. Mechanochemical synthesis of a novel eutectic of the antimicrobial nitazoxanide with improved dissolution performance. **Pharmaceutical**

**Sciences**, v. 27, n. 4, p. 585-592, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34172/PS.2021.10>.

FAYED, M.H. et al. Design-of-experiment approach to quantify the effect of nano-sized silica on tableting properties of microcrystalline cellulose to facilitate direct compression tableting of binary blend containing a low-dose drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, 103127, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103127>.

GALARNEAU, D. A Case of Teeth Discoloration Upon Transition from Zyprexa to Generic Olanzapine. **The Ochsner Journal**, v. 13, n. 4, p. 550-552, 2013.

GBD. GLOBAL BURDEN OF DISEASES, INJURIES AND RISK FACTOR STUDY. Global Health Metrics: Schizophrenia – Level 3 cause. GBD, 2024. Available in: <https://www.healthdata.org/research-analysis/disease-injuries-risk/factsheets/2021-schizophrenia-level-3-disease>. Accessed on february 09, 2025.

GERAILI, A.; MEQUANINT, K. Systematic studies erosion of photocrosslinked polyanhydride tablets and data correlation with release kinetics models. **Polymers**, v. 12, n. 5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12051105>.

GOH, H.P.; HENG, P.W.S.; LIEW, C.V. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1-2, p. 133-141, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.059>.

GONG, W. et al. Cocrystals Salts and Salt-solvates of olanzapine: selection of coformers and improved solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 608, 121063, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121063>.

GULSUN, T. et al. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegration tablets by direct compression and freeze drying methods. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**,

v. 46, p. 251-258, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.014>.

HADJOU DJ, J. et al. Association between olanzapine plasma concentrations and treatment response: A systematic review, meta-analysis and individual participant data meta-analysis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 172, 116236, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116236>.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2), Step 4, Aug. 2009. Available in: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Accessed on december, 16, 2023.

JAWAHAR, N. et al. Enhanced oral bioavailability of an antipsychotic drug through nanostructured lipid carriers. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 110, p. 269-275, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmac.2018.01.121>.

KAMIYA, Y. et al. Prediction of permeability across cell monolayers for 219 disparate chemicals using in vitro experimental coefficients in a pH gradient system and in silico analyses by trivariate linear regressions and machine learning. **Biochemical Pharmacology**, v. 192, 114749, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114749>.

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. *Pharmaceutical Acta Helvetica*, v. 41, p. 594-607, 1972. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27, n. 1, p. 48-49, 1975. DOI: <https://doi.org/10.111/j.2042-7158.1975.tb09378.x>.

KLEIN, S. The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast In Vivo Performance of a Drug. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 397-406, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9203-3>.

KOLLI, P. et al. Olanzapine Pharmacokinetics: A clinical

review of current insights and remaining questions. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 16, p. 1097-1108, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S391401>.

KOŁODZIEJSKI, W. et al. Kinetics of  $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$  NMR cross-polarization in polymorphs and solvates of the antipsychotic drug olanzapine. **Solid State Nuclear Magnetic Resonance**, v. 39, n. 3-4, p. 41-6, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ssnmr.2010.12.003>.

KRUEGER, L. et al. 3D printing tablets for high-precision dose titration of caffeine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 642, 123132, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123132>.

LABOISSIÈRE, P. Brasil estima déficit de R\$ 20 bi com insumos farmacêuticos importados. Agência Brasil, Brasília, 01 de agosto de 2024. *Economia*. Available in: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2024-08/brasil-estima-deficit-de-r-20-bi-com-insumos-farmacuticos-importados>. Accessed on march 09, 2025.

LA ZARA et al. Drug powders with tunable wettability by atomic and molecular layer deposition: From highly hydrophilic to superhydrophobic. **Applied Materials Today**, v. 22, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.100945>.

LIU, L. et al. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 362, n. 4, p. 109-117, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.10.013>.

MARABI, A. et al. Assessing dissolution kinetics of powders by a single particle approach. **Chemical Engineering Journal**, v. 139, n. 1, p. 118-127, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.07.081>.

MARUSHKA, J. et al. Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design. **Advanced Powder Technology**, v. 33, p. 103881, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j>

apt.2022.103881.

MOURÃO, S.C. et al. Dissolution parameters for diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 386, n. 1-2, p. 201-207, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.11.022>.

PAISANA, M.C.; WAHL, M.A.; PINTO, J.F. Role of moisture on physical stability of polymorphic olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 509, p. 135-148, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.038>.

PATEL, R.P.; NORDQUIST, E.B.; POLLI, J.E. Prediction of surfactant-mediated dissolution of poorly soluble drugs from drug powder. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 208, 107052, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107052>.

POLLA, G.I. et al. Thermal behaviour and stability in Olanzapine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, n. 1-2, p. 33-40, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.05.035>.

PURI, V. et al. Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 40, n. 2, p. 84-93, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.03.003>.

REUTZEL-EDENS, S.M. et al. Anhydrates and Hydrates of Olanzapine: Crystallization, Solid-State Characterization and Structural Relationships. **Crystal Growth & Design**, v. 3, n. 6, p. 897-907, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000200041>.

REUTZEL-EDENS, S.M.; BHARDWAJ, R.M. Crystal forms in pharmaceutical applications: olanzapine, a gift to crystal chemistry that keeps on giving. **IUCr**, v. 7, p. 955-964, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1107/S2052252520012683>.

RUDRANGI, S.R.S. et al. Preparation of olanzapine methyl- $\beta$ -cyclodextrin complexes using a single-step,

organic solvent-free supercritical fluid process: An approach to enhance the solubility and dissolution properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, p. 408-416, 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.062>.

SELMIN, F. et al. Relevance of production method on the physical stability and in vitro biopharmaceutical performances of olanzapine orodispersible film. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 603, 120697, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120697>.

SHAH, D.S. et al. A concise summary of powder processing methodologies for flow enhancement. **Heliyon**, v. 9, e16498, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16498>.

SHEKUNOV, B.Y. et al. Particle size analysis in pharmaceuticals: principles, methods and applications. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 2, p. 203-27, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9146-7>.

SOUSA, A.S. et al. Leveraging a multivariate approach towards enhanced development of direct compression extended release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 646, 123432, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijphar.2023.123432>.

TANG, J. et al. Stability and phase transition investigation of olanzapine polymorphs. **Chemical Physics Letters**, v. 767, 138384, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.138384>.

TASEVSKA, T. et al. 3D printed extended-release hydrochlorothiazide tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 206, 106998, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106998>.

TESTA, C.G. et al. Challenging identification of polymorphic mixture: polymorphs I, II and III in olanzapine raw materials. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 556, p. 125-135, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.008>.

TINKE, A.P. et al. Particle shape and orientation in diffraction and static image analysis size distribution analysis of micrometer sized rectangular particles. **Powder Technology**, v. 186, n. 11, p. 154-167, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2007.11.017>.

TOUKABRI, I. et al. Impact of crystal polymorphism of rifaximin on dissolution behavior. **Heliyon**, v. 10, e27131, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27131>.

ULUHAN, O.D.; GULSUN, T.; SAHIN, S. Development and characterization of trimethobenzamide hydrochloride containing orally disintegrating tablets. **International of Drug delivery Science and Technology**, v. 88, 104980, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104980>.

USPNF. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Rockville: United States Pharmacopeial Convention: 2024.

WANG, J.; SHAO, Y.; ZHU, J. Influence of the 'Left Span' on flow and fluidization characteristics of cohesive powders. **Powder Technology**, v. 439, 119706, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2024.119706>.

YU, Y. et al. Research on the powder classification and the key parameter affecting tablet qualities for direct compaction based on powder functional properties. **Advanced Powder Technology**, v. 32, n. 2, p. 565-581, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appt.2021.01.002>.

ZHANG, Y. et al. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9185-1>.

ZHANG, X. et al. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p.1-33, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>.

## **Avaliação dos casos notificados de hanseníase no município de Governador Valadares-MG**

*Assessment of reported cases of leprosy in the municipality of Governador Valadares-MG*

**Saulo Venicio Bittencourt Filho; Michel Rodrigues Moreira\***

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

**\*Autor correspondente:** Michel Rodrigues Moreira (ORCID: 0000-0002-8578-8751)

E-mail: michel.moreira@ufjf.br

Data de Submissão: 29/01/2025; Data do Aceite: 08/05/2025.

**Citar:** BITTENCOURT FILHO, S.V.; MOREIRA, M.R. Avaliação dos casos notificados de hanseníase no município de Governador Valadares-MG. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**. v. 7, n. 3, p. 48 - 63, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3-4>

### **RESUMO**

A hanseníase é uma doença tropical negligenciada, infecciosa, crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*. Pode ser transmitida através de gotículas provenientes do nariz e boca de indivíduos contaminados, após contato próximo e prolongado. O objetivo deste trabalho foi analisar a distribuição epidemiológica dos casos de hanseníase no município de Governador Valadares (GV) e compará-los com dados estaduais e nacionais. A partir de dados obtidos do SINAN foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, considerando o período de janeiro/2001 a dezembro/2022. Foram avaliados aspectos como faixa etária, raça, sexo, escolaridade, casos em gestantes, procedência, evolução dos pacientes, a classificação operacional, a forma clínica, o grau de incapacidade física, a ocorrência de lesões cutâneas e reações hansênicas, além do resultado da baciloscopia. As comparações estatísticas foram realizadas por meio do programa Bioestat 5.3. No total, foram notificados 919.251 casos no Brasil (BR), 45.289 em Minas Gerais (MG) e 3.796 em GV, afetando predominantemente a população em idade produtiva, com baixo nível de escolaridade e da raça parda. O sexo mais afetado no BR e em MG foi o masculino, com predomínio da forma dimorfa / multibacilar, enquanto em GV foi o feminino, predominando a forma tuberculoide / paucibacilar. A maioria dos casos evoluiu para cura, nas três esferas, com taxa significativamente mais elevada de abandono do tratamento em GV. Os resultados encontrados evidenciam o caráter endêmico da doença no município e salientam a importância do monitoramento dos casos no mapeamento da doença e no estabelecimento de políticas públicas para seu controle.

**Palavras-chave:** Hanseníase; *Mycobacterium leprae*; Sistema de informação a Saúde; Doenças negligenciadas.

### **ABSTRACT**

Leprosy is a neglected, infectious, chronic tropical disease caused by *Mycobacterium leprae*. It can be transmitted through droplets from the nose and mouth of infected individuals after close and prolonged contact. The objective of this study was to analyse the epidemiological distribution of leprosy cases in the municipality of Governador Valadares (GV) and compare them with state and national data. Using data obtained from SINAN a

cross-sectional, retrospective study was carried out, considering the period from January 2001 to December 2022. Aspects such as age group, race, gender, schooling, cases in pregnant women, origin, evolution of patients, operational classification, clinical form, degree of physical disability, occurrence of skin lesions and leprosy reactions, as well as the result of bacilloscopy. Statistical comparisons were performed using the Bioestat 5.3 program. In total, 919,251 cases were reported in Brazil (BR), 45,289 in Minas Gerais (MG), and 3,796 in GV, predominantly affecting the working-age population with a low level of schooling and of brown race. The most affected gender in BR and MG was male, with a predominance of the dimorphic/multibacillary form, while in GV it was female, with a predominance of the tuberculoid/paucibacillary form. The majority of cases progressed to cure in all three spheres, with GV having a significantly higher rate of treatment abandonment. The results show the endemic nature of the disease in the municipality and highlight the importance of monitoring cases to map the disease and establish public policies to control it.

**Keywords:** Leprosy; *Mycobacterium leprae*; Health Information Systems; Neglected diseases.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase, descrita pela primeira vez em antigos textos indianos do século VI a.C., é uma doença infecciosa crônica, transmissível, causada pelo *Mycobacterium leprae*. Trata-se de um micro-organismo intracelular obrigatório, descoberto em 1873 na Noruega por Gerhard Armauer Hansen, que afeta a pele, nervos periféricos, olhos, mucosa nasal e testículos, invadindo macrófagos teciduais e células de Schwann nos nervos periféricos (KASPER et al., 2017; NIITSRUMA et al., 2021; SUGAWARA-MIKAMI et al., 2023; BRASIL, 2021; BRASIL, 2024). É classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada (DTN) e, assim como outras DTNs, a sua ocorrência está associada a condições socioeconômicas precárias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Em 2022, foram diagnosticados 174.087 novos casos de hanseníase em todo o mundo, correspondendo a uma taxa de detecção de 21,8 casos por 1 milhão de habitantes. Entretanto, 79% destes casos concentram-se em 3 países, Índia, Brasil e Indonésia, os quais reportaram mais de 10 mil casos novos de hanseníase cada um. O Brasil ocupa o segundo lugar

no ranking mundial em número de novos casos, ficando atrás somente da Índia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020; BRASIL, 2024).

A via de transmissão desta doença permanece incerta. Acredita-se que ocorra, principalmente, por meio da inalação de bacilos presentes em gotículas provenientes do nariz e da boca de indivíduos não tratados, após contato próximo e prolongado, sendo importante ressaltar que a forma clínica multibacilar e a presença de uma carga bacteriana mais elevada são importantes fatores a serem considerados, aumentando a chance de transmissão (KASPER et al., 2017; LEITE, 2023).

A hanseníase manifesta-se mais comumente com lesões e histopatologia cutâneas características. Podem ocorrer desde uma ou mais máculas assimétricas, bem definidas, com tendência à palidez central e bordas elevadas até múltiplos nódulos e placas infiltradas, mal delimitadas, com simetria bilateral ou infiltração difusa, além de alopecia de sobrancelhas e queda localizada ou difusa de pelos. Podem ocorrer alterações de sensibilidade ao calor, dor ou tato, com formigamentos, choque e câimbras nos braços e pernas, que evoluem para dormência

(ALREHAILI, 2023). Por conseguinte, deve-se suspeitar da doença quando um paciente de uma área endêmica apresentar lesões cutâneas ou neuropatia periférica sugestiva (KASPER et al., 2017).

O diagnóstico de pacientes com hanseníase é realizado através de exames clínicos, como o exame dermatoneurológico que identifica lesões ou áreas na pele com alterações de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos e laboratoriais, como a baciloscopia direta para bacilos álcool-ácido resistentes, teste de biologia molecular e análise histopatológica (BRASIL, 2022).

A classificação de Madri divide a hanseníase em quatro tipos clínicos, sendo dois estáveis (polares), correspondendo ao tipo virchowiano e tuberculoide e dois tipos considerados instáveis: a forma indeterminada, que pode evoluir para qualquer tipo polar da hanseníase, permanecer como está ou se curar espontaneamente, e a forma dimorfa, que apresenta o espectro não polar da doença (TALHARI et al., 2015; DAVID et al., 2021).

Após a conclusão diagnóstica, a partir do exame clínico e / ou baciloscópico, deve-se usar a classificação operacional da OMS, para fins de tratamento. A hanseníase é considerada paucibacilar (PB) quando os pacientes apresentam até cinco lesões cutâneas e baciloscopia negativa e, multibacilar (MB) quando os pacientes apresentam mais de cinco lesões cutâneas e / ou baciloscopia positiva (BRASIL, 2022).

A recomendação de tratamento consiste em um regime de três medicamentos (rifampicina, dapsona e clofazimina) conhecido como poliquimioterapia (PQT), para todos os casos diagnosticados, durante um período de 6 meses em casos de hanseníase paucibacilar e de 12 meses para hanseníase multibacilar. A prevenção é recomendada para casos em que houve contato com pacientes com hanseníase e é feito através do uso de rifampicina em dose única (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A hanseníase é uma doença de notificação compulsória. A utilização efetiva do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) pode fornecer subsídios para explicações causais dos agravos de notificação compulsória, além de vir a indicar riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, contribuindo assim, para a identificação da realidade epidemiológica de determinada área geográfica. O seu uso sistemático, de forma descentralizada, contribui para a democratização da informação, permitindo que profissionais de saúde e pesquisadores tenham acesso à informação e as tornem disponíveis para a comunidade. É, portanto, um instrumento relevante para auxiliar o planejamento da saúde, definir prioridades de intervenção, além de permitir que seja avaliado o impacto das intervenções (BRASIL, 2007).

Diante da relevância da hanseníase como um problema de saúde pública e do Brasil ocupar a segunda posição no ranking mundial de novos casos, a compreensão da distribuição e evolução da doença em diferentes contextos regionais torna-se essencial. Assim, este estudo tem como objetivo analisar a distribuição epidemiológica dos casos de hanseníase no município de Governador Valadares (GV) e compará-los com os dados nacionais e estaduais de Minas Gerais (MG), visando fornecer informações que possam subsidiar políticas públicas de controle e prevenção da doença.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, a partir de dados secundários obtidos do SINAN, disponível na plataforma eletrônica do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Este sistema é alimentado pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017 e foi acessado por meio do endereço eletrônico <https://datasus.saude.gov.br/>

acesso-a-informacao/casos-de-hanseníase-desde-2001-sinan/, com o intuito de obter informações do período de janeiro de 2001 a dezembro de 2022.

O número de casos notificados de hanseníase em GV, no âmbito nacional e do estado de MG, foi obtido considerando características sociodemográficas, como faixa etária (determinada pelo SINAN), raça, sexo, escolaridade, os percentuais dos casos de hanseníase em gestantes, os percentuais de casos conforme a procedência (refere-se à origem do paciente, ou seja, o modo como o mesmo deu entrada e foi incluído no SINAN e inclui variáveis como casos novos, pacientes transferidos do mesmo município, de outro município do mesmo estado, de outro estado, de outro país, casos de recidiva e até outros modos de ingresso); características clínicas, como, a classificação operacional no momento do diagnóstico (se paucibacilar ou multibacilar), a forma clínica notificada (refere-se à forma como os pacientes apresentam os sinais e sintomas da doença, sendo avaliadas as formas tuberculoide, dimorfa, indeterminada e Virchowiana), o grau da incapacidade física (GIF) dos pacientes no momento da notificação e da cura (refere-se a um indicador epidemiológico que determina a precocidade do diagnóstico e o sucesso do tratamento, constituindo uma ferramenta importante na identificação de pacientes com maior risco de desenvolver reações e novas incapacidades e daqueles que reestabeleceram a capacidade funcional no momento da cura. Além disso, foi avaliada a ocorrência de lesões cutâneas nos indivíduos e determinado o percentual de casos que apresentaram baciloscopia positiva e algum tipo de reação hansênica.

Também foram consideradas características de desfecho dos casos, como a evolução dos pacientes (refere-se à forma como a doença se desenvolveu ao longo do tempo e o modo como foi registrada a alta / saída do paciente, incluindo variáveis como cura, óbito, abandono do tratamento, erro de diagnóstico, transferência dentro do mesmo município, para

município do mesmo estado, para outro estado e para outro país).

A inclusão das variáveis descritas acima se justifica pela necessidade de avaliar os riscos aos quais a população está sujeita e fornecer informações que possam ajudar no estabelecimento de políticas voltadas para a prevenção e controle desta doença.

Os indivíduos com GIF zero são definidos como aqueles que não apresentam manifestação clínica de hanseníase em nenhum segmento [mãos, pés e olhos]. No GIF 1 ocorre diminuição ou perda da sensibilidade em algum segmento e no GIF 2 ocorre alteração da sensibilidade em mais de um segmento (BRASIL, 2017; RIBEIRO et al., 2021).

Governador Valadares possui uma unidade territorial de 2.342,376 km<sup>2</sup>, população de 257.172 habitantes e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – 2010 (IDHM 2010) de 0,727 (BRASIL, 2022).

Neste trabalho, os objetos de pesquisa foram dados públicos, obtidos através de consulta realizada à plataforma SINAN – DATASUS, de forma remota. Não houve contato entre pesquisadores e pacientes, não foi solicitada a coleta de nenhum tipo de material biológico de pacientes e não houve identificação dos mesmos.

As taxas encontradas para cada variável avaliada em GV foram comparadas com aquelas encontradas para a mesma variável em MG e no BR por meio do teste de inferência para taxa de incidência, com base no modelo estatístico de Poisson, através do programa BioEstat 5.3 (Belém-PA, Brasil). A significância estatística foi definida por um valor de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

No período avaliado neste trabalho foram registrados no SINAN 919.251 casos de hanseníase em todo o Brasil (BR), dos quais 45.289 ocorreram em MG e 3.796 em GV, afetando 0,4%, 0,2% e 1,5% da população do

BR, MG e GV, respectivamente. Este percentual em GV foi significativamente mais alto quando comparado com as taxas encontradas no país e no estado.

A maior ocorrência de casos foi observada na faixa etária de 40 a 49 anos no BR (18,2%) e em MG (19,9%); entretanto, em GV, a faixa etária mais afetada foi de 50 a 59 anos (17,4%). Em relação ao sexo, os homens foram os mais atingidos no BR e em MG, enquanto em GV as mulheres foram as mais afetadas. A raça com maior número de casos foi a parda em todas as

esferas avaliadas, correspondendo a 48,8% (BR), 37,8% (MG) e 40,5% (GV) dos casos. Quanto à escolaridade, indivíduos com 5ª a 8ª série do ensino fundamental incompleta apresentaram maior número de casos em comparação com outras faixas de escolaridade, nas três esferas, representando 21,4% no BR, 24,2% em MG e 30,6% em GV, sendo esta taxa significativamente mais alta em relação ao país e ao estado. A hanseníase também afetou 0,4%, 0,3% e 0,05% das gestantes no BR, MG e GV, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1:** Dados demográficos dos indivíduos que tiveram hanseníase no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2022, nas três esferas avaliadas.

| Características     | Governador Valadares<br>(n/%) | Minas Gerais<br>(n/%) | Brasil<br>(n/%) |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| <b>Faixa etária</b> |                               |                       |                 |
| <1                  | 0 (0)                         | 1 (0,002)             | 441 (0,05)      |
| 1 a 4               | 22 (0,6)                      | 92 (0,2)*             | 2.533 (0,3)*    |
| 5 a 9               | 140 (3,7)                     | 624 (1,4)*            | 18.709 (2,0)*   |
| 10 a 14             | 211 (5,6)                     | 1.393 (3,1)*          | 39.958 (4,3)*   |
| 15 a 19             | 236 (6,2)                     | 1.813 (4,0)*          | 51.967 (5,6)    |
| 20 a 29             | 491 (12,9)                    | 5.331 (11,8)*         | 142.205 (15,5)* |
| 30 a 39             | 524 (13,8)                    | 7.139 (15,8)*         | 159.466 (17,3)* |
| 40 a 49             | 643 (16,9)                    | 9.034 (19,9)*         | 167.511 (18,2)  |
| 50 a 59             | 661 (17,4)                    | 8.875 (19,6)*         | 155.419 (16,9)  |
| 60 a 69             | 538 (14,2)                    | 6.526 (14,4)          | 108.344 (11,8)* |
| 70 a 79             | 235 (6,2)                     | 3.368 (7,4)*          | 54.829 (6,0)    |
| ≥80                 | 95 (2,5)                      | 1.093 (2,4)           | 17.845 (1,9)*   |
| <b>Raça</b>         |                               |                       |                 |
| Ignorado/Branco     | 222 (5,8)                     | 4.759 (10,5)*         | 103.746 (11,3)* |
| Branca              | 1.329 (35,0)                  | 16.354 (36,1)         | 242.239 (26,3)* |
| Preta               | 675 (17,8)                    | 6.396 (14,1)*         | 110.566 (12,0)* |
| Amarela             | 32 (0,8)                      | 554 (1,2)*            | 11.080 (1,2)    |
| Parda               | 1.537 (40,5)                  | 17.120 (37,8)*        | 448.300 (48,8)* |
| Indígena            | 1 (0,03)                      | 106 (0,2)*            | 3.320 (0,4)*    |

| <b>Sexo</b>                                    |                    |                     |                      |
|------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Em branco                                      | 0 (0)              | 0 (0)               | 0 (0)                |
| Ignorado                                       | 0 (0)              | 3 (0,01)            | 167 (0,02)           |
| Masculino                                      | 1.722 (45,4)       | 25.058 (55,3)*      | 514.527 (56,0)*      |
| Feminino                                       | 2.074 (54,6)       | 20.228 (44,7)*      | 404.556 (44,0)*      |
| <b>Escolaridade</b>                            |                    |                     |                      |
| Ignorado/Branco                                | 225 (5,9)          | 8.956 (19,8)*       | 144.015 (15,7)*      |
| Analfabeto                                     | 409 (10,8)         | 5.502 (12,1)*       | 106.933 (11,6)       |
| 1ª a 4ª série completo do Ensino Fundamental   | 610 (16,0)         | 8.324 (18,4)*       | 192.882 (21,0)*      |
| 4ª série completa do Ensino Fundamental        | 161 (4,2)          | 2.412 (5,3)*        | 51.648 (5,6)*        |
| 5ª a 8ª série incompleta do Ensino Fundamental | 1.163 (30,6)       | 10.966 (24,2)*      | 197.062 (21,4)*      |
| Ensino fundamental completo                    | 86 (2,3)           | 1.301 (2,9)*        | 36.827 (4,0)*        |
| Ensino médio incompleto                        | 564 (14,9)         | 3.643 (8,0)*        | 80.736 (8,8)*        |
| Ensino médio completo                          | 203 (5,3)          | 2.222 (4,9)         | 64.153 (7,0)*        |
| Educação superior incompleta                   | 28 (0,7)           | 277 (0,6)           | 7.253 (0,8)          |
| Educação superior completa                     | 276 (7,3)          | 1.423 (3,1)*        | 27.666 (3,0)*        |
| Não se aplica                                  | 71 (1,9)           | 263 (0,6)*          | 10.076 (1,1)*        |
| <b>Gestantes</b>                               |                    |                     |                      |
| Quantidade                                     | 2 (0,05)           | 160 (0,3)*          | 4.086 (0,4)*         |
| <b>Total</b>                                   | <b>3.796 (100)</b> | <b>45.289 (100)</b> | <b>919.251 (100)</b> |

Com relação a procedência dos casos, a maioria das notificações foi de casos novos, nas três esferas avaliadas, com taxa significativamente mais alta em GV em relação às demais esferas (Tabela 2).

**Tabela 2:** Procedência dos pacientes que tiveram hanseníase no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2022, nas três esferas avaliadas.

| <b>Características</b>                           | <b>Governador Valadares<br/>(n/%)</b> | <b>Minas Gerais<br/>(n/%)</b> | <b>Brasil<br/>(n/%)</b> |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>Procedência do paciente / Modo de entrada</b> |                                       |                               |                         |
| Ignorado/Branco                                  | 0 (0)                                 | 35 (0,08)                     | 2.029 (0,2)*            |
| Caso novo                                        | 3.514 (92,6)                          | 40.213 (88,8)*                | 781.033 (85)*           |
| Transferência do mesmo município                 | 10 (0,3)                              | 303 (0,7)*                    | 17.412 (1,9)*           |
| Transferência de outro município (mesma UF)      | 37 (1,0)                              | 916 (2,0)*                    | 25.192 (2,7)*           |
| Transferência de outro estado                    | 32 (0,8)                              | 756 (1,7)*                    | 15.635 (1,7)*           |
| Transferência de outro país                      | 8 (0,2)                               | 21 (0,05)                     | 413 (0,04)              |
| Recidiva                                         | 37 (1,0)                              | 874 (1,9)*                    | 32.881 (3,6)*           |
| Outros ingressos                                 | 158 (4,2)                             | 2171 (4,8)                    | 44.656 (4,9)            |
| <b>Total</b>                                     | <b>3.796 (100)</b>                    | <b>45.289 (100)</b>           | <b>919.251 (100)</b>    |

\*P ≤ 0,05 em relação à Governador Valadares, de acordo com o teste de inferência para taxa de incidência.

A classificação operacional no momento do diagnóstico mostrou predominância da forma multibacilar no BR (64,2%) e em MG (72,2%), enquanto em GV houve predomínio da forma paucibacilar (54%) em relação a multibacilar (45,9%). A principal forma clínica notificada em GV foi a tuberculoide (38,2%), enquanto em MG e BR a forma dimorfa foi a que apresentou maior ocorrência, representando 47,1% e 38,8% dos casos, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3:** Características clínicas notificadas no momento do diagnóstico dos indivíduos que tiveram hanseníase no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2022, nas três esferas avaliadas.

| Características                                                   | Governador Valadares<br>(n/%) | Minas Gerais<br>(n/%) | Brasil<br>(n/%)      |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Classificação operacional no momento do diagnóstico</b>        |                               |                       |                      |
| Ignorado/Branco                                                   | 0 (0)                         | 30 (0,07)             | 2.605 (0,3)*         |
| Paucibacilar                                                      | 2.053 (54)                    | 12.538 (27,7)*        | 326.615 (35,5)*      |
| Multibacilar                                                      | 1.743 (45,9)                  | 32.721 (72,2)*        | 590.031 (64,2)*      |
| <b>Forma clínica notificada</b>                                   |                               |                       |                      |
| Ignorado/Branco                                                   | 3 (0,08)                      | 565 (1,2)*            | 42.737 (4,6)*        |
| Indeterminada                                                     | 599 (15,8)                    | 5.416 (12)*           | 149.855 (16,3)       |
| Tuberculoide                                                      | 1.449 (38,2)                  | 7.407 (16,3)*         | 168.757 (18,4)*      |
| Dimorfa                                                           | 1.403 (37)                    | 21.347 (47,1)*        | 357.013 (38,8)       |
| Virchowiana                                                       | 341 (9)                       | 9.680 (21,4)*         | 159.594 (17,4)*      |
| Não classificada                                                  | 1 (0,03)                      | 874 (1,9)*            | 41.295 (4,5)*        |
| <b>Baciloscopia</b>                                               |                               |                       |                      |
| Ignorado/Branco                                                   | 791 (20,8)                    | 26.361 (58,2)*        | 483.750 (52,6)*      |
| Positivo                                                          | 555 (14,6)                    | 6.859 (15,1)          | 119.923 (13)*        |
| Negativo                                                          | 2.263 (59,6)                  | 8.606 (19)*           | 159.243 (17,3)*      |
| Não realizado                                                     | 187 (4,9)                     | 3.463 (7,6)*          | 156.335 (17)*        |
| <b>Reação hansênica</b>                                           |                               |                       |                      |
| Não preenchido                                                    | 2.337 (61,6)                  | 27.864 (61,5)         | 425.765 (46,3)*      |
| Tipo 1                                                            | 56 (1,5)                      | 1.980 (4,4)*          | 66.342 (7,2)*        |
| Tipo 2                                                            | 29 (0,8)                      | 732 (1,6)*            | 19.853 (2,2)*        |
| Tipo 1 e 2                                                        | 12 (0,3)                      | 398 (0,9)*            | 9.497 (1)*           |
| Sem reação                                                        | 1.362 (35,9)                  | 14.315 (31,6)*        | 397.794 (43,3)*      |
| <b>Avaliação da incapacidade física no momento da notificação</b> |                               |                       |                      |
| Em branco                                                         | 2 (0,05)                      | 735 (1,62)*           | 24.459 (2,7)*        |
| Grau zero                                                         | 2.918 (76,9)                  | 24.859 (54,9)*        | 547.979 (59,6)*      |
| Grau I                                                            | 683 (18)                      | 13.091 (28,9)*        | 196.671 (21,4)*      |
| Grau II                                                           | 161 (4,2)                     | 5.324 (11,8)*         | 67.364 (7,3)*        |
| Não avaliado                                                      | 32 (0,8)                      | 1.280 (2,8)*          | 82.778 (9)*          |
| <b>Ocorrência de lesões cutâneas</b>                              |                               |                       |                      |
| Informado 0 ou 99                                                 | 57 (1,5)                      | 4.699 (10,4)*         | 159.727 (17,4)*      |
| Lesão única                                                       | 1.726 (45,6)                  | 11.029 (24,3)*        | 231.138 (25,1)*      |
| 2-5 lesões                                                        | 863 (22,7)                    | 12.196 (26,9)*        | 250.683 (27,3)*      |
| >5 lesões                                                         | 1.150 (30,3)                  | 17.365 (38,3)*        | 277.703 (30,2)       |
| <b>Total</b>                                                      | <b>3.796 (100)</b>            | <b>45.289 (100)</b>   | <b>919.251 (100)</b> |

\*P≤ 0,05 em relação à Governador Valadares, de acordo com o teste de inferência para taxa de incidência.

Na maioria dos casos notificados em MG (38,3%) e BR (30,2%) os indivíduos apresentaram 5 ou mais lesões. Em contraste, em GV, apenas 30,3% dos casos apresentavam 5 ou mais lesões, enquanto 45,6% dos casos notificados mostravam apenas uma lesão (Tabela 3).

A baciloscopia mostrou-se positiva em 13% dos casos no BR, enquanto em MG esse percentual foi de 15,1% e em GV, 14,6%. No que se refere aos episódios reacionais, uma parte significativa dos dados não foram preenchidos. Entretanto, entre os casos registrados, a maioria dos pacientes não apresentaram reações, conforme observado em 43,3% dos casos no BR, 31,6% em MG e 35,9% em GV. A avaliação da incapacidade física no momento da notificação revelou que a maioria dos pacientes apresentava

incapacidade grau zero nas três esferas analisadas, seguidas por grau I e grau II (Tabela 3).

Em relação à evolução do paciente, os dados obtidos indicam que a maioria dos casos evoluiu para a cura, representando 79,3% no BR, 82,5% em MG e 86,7% em GV, com taxa significativamente mais alta no município em relação às demais esferas, e os indivíduos afetados não apresentaram nenhum grau de incapacidade física. Entretanto, outros dados chamaram atenção, como o erro diagnóstico, presente em 0,1% dos casos em GV ( $P \leq 0,05$ ) e 1,3% no BR e MG, além do abandono do tratamento, representando 5,7% no BR, 4,5% em MG e 6,8% em GV, com taxa significativamente mais alta em GV. A taxa de óbitos, foi de 1,5% no BR, 2% em MG e 1,2% em GV, sendo significativamente menor em relação à MG (Tabela 4).

**Tabela 4:** Avaliação da incapacidade física no momento da cura e evolução dos pacientes que tiveram hanseníase no período de janeiro de 2001 a dezembro 2022, nas três esferas avaliadas.

| Características                                            | Governador Valadares (n/%) | Minas Gerais (n/%)  | Brasil (n/%)         |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Avaliação da incapacidade física no momento da cura</b> |                            |                     |                      |
| Em branco                                                  | 504 (13,3)                 | 9.770 (21,6)*       | 239.913 (26,1)*      |
| Grau zero                                                  | 2.769 (72,9)               | 21.205 (46,8)*      | 392.365 (42,7)*      |
| Grau I                                                     | 270 (7,1)                  | 6.536 (14,4)*       | 91.279 (9,9)*        |
| Grau II                                                    | 76 (2)                     | 2.517 (5,6)*        | 32.915 (3,6)*        |
| Não avaliado                                               | 177 (4,7)                  | 5.261 (11,6)*       | 162.779 (17,7)*      |
| <b>Modo de saída / evolução do paciente</b>                |                            |                     |                      |
| Não preenchido                                             | 68 (1,8)                   | 2.485 (5,5)*        | 59.122 (6,4)*        |
| Cura                                                       | 3.293 (86,7)               | 37.350 (82,5)*      | 728.575 (79,3)*      |
| Transferência para o mesmo município                       | 3 (0,08)                   | 92 (0,2)            | 11.317 (1,2)*        |
| Transferência para outro município                         | 59 (1,5)                   | 1.183 (2,6)*        | 27.962 (3,0)*        |
| Transferência para outro estado                            | 43 (1,1)                   | 579 (1,3)           | 12.557 (1,4)         |
| Transferência para outro país                              | 21 (0,5)                   | 46 (0,1)            | 672 (0,07)           |
| Óbito                                                      | 45 (1,2)                   | 929 (2)*            | 14.101 (1,5)         |
| Abandono                                                   | 260 (6,8)                  | 2.030 (4,5)*        | 52.667 (5,7)*        |
| Erro diagnóstico                                           | 4 (0,1)                    | 595 (1,3)*          | 12.278 (1,3)*        |
| <b>Total</b>                                               | <b>3.796 (100)</b>         | <b>45.289 (100)</b> | <b>919.251 (100)</b> |

\* $P \leq 0,05$  em relação à Governador Valadares, de acordo com o teste de inferência para taxa de incidência.

## DISCUSSÃO

A hanseníase tem distribuição heterogênea em todo território nacional, com taxas elevadas nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, que são importantes áreas de transmissão da doença (BRASIL, 2024). Neste estudo, um percentual significativamente mais alto da população de GV foi afetado por esta infecção, quando comparado com os dados do BR e de MG. Historicamente, GV é um município que apresenta taxas elevadas de hanseníase, o que pode estar associado ao diagnóstico tardio, à baixa cobertura assistencial, ao abandono do tratamento pelos pacientes, ao estigma gerado e ao baixo nível de esclarecimento da população sobre esta doença (JUNIOR et al., 2024). A faixa etária mais afetada foi de 40 a 49 anos no BR e MG, já em GV foi de 50 a 59 anos, o que corrobora com os dados do Ministério da Saúde, apontando uma ocorrência mais comum em indivíduos adultos, de 30 a 59 anos (BRASIL, 2024). De acordo com o estudo de Pimentel, Colacite (2021), essa enfermidade afeta com maior frequência faixas etárias mais ativas economicamente, o que justifica a prevalência nessas idades mencionadas.

O estudo de Yang et al. (2022), constatou que a proporção global dos casos de hanseníase foi de 63% para o sexo masculino e de 37% para o sexo feminino, assim como podemos observar neste estudo para os casos notificados no BR e em MG, enquanto em GV, há uma predominância de casos entre as mulheres. Alguns fatores podem contribuir com o maior número de casos entre homens, como o fato de, em alguns países, as mulheres terem um papel social mais recluso, enquanto os homens, frequentemente, são mais socialmente ativos, e, portanto, mais expostos a agentes infecciosos do que as mulheres (YANG et al., 2022), a maior preocupação das mulheres com questões relacionadas à saúde e a falta de políticas públicas voltadas para os homens (JUNIOR et al., 2024). Além disso, diferenças epidemiológicas podem ocorrer entre diferentes regiões, sugerindo que

fatores locais, como papéis de gênero, analfabetismo, políticas de saúde e outras questões culturais podem influenciar a prevalência entre os homens e mulheres (YANG et al., 2022).

Neste estudo, a raça parda teve o maior número de casos nas três esferas avaliadas. Segundo dados apresentados no Censo Demográfico de 2022, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (BRASIL, 2022), 45,3% da população brasileira se autodeclarou parda, assim como 46,8% da população de MG e 57,9% da população de GV, o que pode justificar o maior número de casos nesse grupo. No estudo de Oliveira et al. (2023), que realizaram uma pesquisa clínica e epidemiológica envolvendo os casos de hanseníase no município de Imperatriz, no Maranhão, entre 2015 e 2021, também foi constatado um maior número de casos entre pacientes pardos (53,9%), seguido dos brancos (27%), assim como no presente estudo.

No que diz respeito à escolaridade, foi possível observar que a grande maioria dos casos de hanseníase envolveu indivíduos com a 5ª a 8ª série incompleta, demonstrando que o nível de escolaridade dos indivíduos mais afetados é baixo. O trabalho de Costa et al. (2019), analisou aspectos epidemiológicos da hanseníase na Bahia, de 2005 a 2015, e os dados mostraram que 61,4% dos casos reportados envolveram indivíduos com ensino fundamental incompleto, sendo este um fator que aumenta a vulnerabilidade à doença, pois pode limitar o acesso à informação e recursos de saúde.

Os casos de hanseníase na gravidez são raramente relatados, porém a doença pode trazer riscos significativos tanto para as mulheres, que podem apresentar danos irreversíveis nos nervos periféricos em função de uma queda relativa na imunidade celular, quanto para os neonatos, os quais podem apresentar nascimento prematuro, baixo peso e dificuldade no crescimento, de acordo com a carga

bacteriana (FATOLA et al., 2015). Em nosso trabalho, foram relatados 4.086 casos no BR, 160 em MG e 2 casos em GV. Destaca-se a importância da identificação da existência de gravidez para o tratamento de mulheres com hanseníase, pois é um elemento necessário para definição do plano terapêutico e de prevenção de reações adversas decorrentes do uso de medicamentos como a talidomida (COSTA et al., 2019).

Em relação à procedência dos pacientes neste estudo, a maioria se revelou como caso novo, nas três esferas avaliadas, assim como no trabalho de Bucater e Dias (2020), que estudou prevalência de casos de hanseníase em um município de São Paulo no período de 2014 a 2018. Além disso, o indicador “outros ingressos”, apresenta-se no presente trabalho com uma taxa superior a 4%, podendo significar abandono do tratamento e indicando falha do sistema de saúde no combate a esta infecção (BUCATER; DIAS, 2020).

Com relação à classificação operacional no momento do diagnóstico, neste estudo, a principal forma relatada no país e no estado foi a multibacilar, entretanto em GV a forma paucibacilar foi a mais frequente. Nos trabalhos de Costa et al. (2022), que analisa o grau de incapacidade física e operacional na região metropolitana de Belém, de 2016 a 2020, e Bucater e Dias (2020), também foi observada predominância da forma multibacilar. Esse dado sugere que os casos relatados tiveram tempo prolongado de adoecimento e maior possibilidade de transmissão na comunidade, pode indicar menor adesão ao serviço terapêutico disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde por parte dos pacientes e até mesmo redução da busca ativa pelo tratamento e acompanhamento por parte da equipe de saúde (COSTA et al., 2022). Segundo Carneiro Filho et al. (2024), há uma predominância da forma clínica multibacilar nos homens e paucibacilar em mulheres, o que justifica uma frequência maior desta forma em GV, uma vez que a população mais afetada no município foi do sexo feminino, diferente das demais esferas. Isso pode ocorrer devido à maior

exposição dos homens ao *Mycobacterium leprae*, bem como por fatores socioculturais, que fomentam a subnotificação dos casos multibacilares entre mulheres e o diagnóstico mais tardio entre os homens resultando em tempo mais prolongado da doença, o qual está relacionado com a forma multibacilar.

A principal forma clínica notificada em MG e BR foi a forma dimorfa, assim como no estudo de Ramos et al. (2022), que analisou a distribuição, a prevalência e a forma clínica dos casos notificados de hanseníase no município de Porto Nacional-TO, no período de 2011 a 2021 e Ferreira et al. (2024), que avaliou o perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no estado do Maranhão entre os anos de 2019 e 2023. Em GV, o que prevalece é a forma tuberculoide, assim como no estudo de Jesus et al. (2021), que avaliou o perfil epidemiológico da hanseníase no município de Alagoinhas-BA no período de 2007 a 2017. Esse dado, está relacionado com a classificação operacional no momento do diagnóstico. A forma tuberculoide é considerada paucibacilar, a qual é mais frequente em GV, enquanto a forma dimorfa, mais frequente no país e no estado, é multibacilar (JESUS et al., 2021).

No que diz respeito à ocorrência de lesões cutâneas, no BR e em MG, a maior parte dos indivíduos infectados apresentou 5 ou mais lesões, em contraste com GV, onde a maioria apresentou apenas uma lesão. No estudo de Damasceno et al. (2023), que analisou o perfil clínico-epidemiológico da hanseníase no Pará, a maior parte dos indivíduos apresentou mais de 5 lesões. Segundo Nobre et al. (2017), há uma associação significativa entre indivíduos do sexo masculino e desenvolvimento de formas mais graves da doença, o que pode ser atribuído a um diagnóstico tardio. Nesse sentido, no BR e em MG, os indivíduos mais acometidos são do sexo masculino, o que justifica o maior número de casos com 5 ou mais lesões. Além disso, foi observado uma taxa mais elevada de casos envolvendo a forma dimorfa / multibacilar no país e no estado, sendo esta forma relacionada com um

maior número de lesões. Já em GV, o maior número de casos apresentando apenas uma lesão pode ser justificado considerando o predomínio de indivíduos com a forma tuberculoide / paucibacilar, a qual está relacionada com menor número de lesões.

Neste estudo, em todas as esferas avaliadas, a maioria dos pacientes apresentou grau zero de incapacidade física no momento da notificação. O estudo de Alves et al. (2020), que avaliou o GIF dos casos de hanseníase atendidos em um hospital público no município em João Pessoa, também obteve resultados semelhantes, com a maioria dos pacientes diagnosticados apresentando grau zero de incapacidade física, indicando que os mesmos não apresentaram comprometimento físico significativo no momento do diagnóstico. No estudo de Durán et al. (2022), que analisou o comportamento epidemiológico da hanseníase em vários países da América Latina no período de 2011 a 2020, o BR apresentou a maior taxa de indivíduos com incapacidade grau 2, em relação aos países estudados, o que representa um sinal preocupante, em relação à gravidade da doença e da necessidade de intervenções adequadas para prevenção. No presente trabalho, o BR (7,3%) apresentou uma taxa superior a GV (4,2%) de indivíduos com grau 2 de incapacidade física no momento da notificação.

Do mesmo modo, o GIF no momento da cura, em todas as esferas avaliadas, foi em sua maioria classificado como zero, assim como no estudo de Alves et al. (2020), já citado anteriormente. Além disso, é possível observar uma diminuição das taxas de GIF I e II no momento da cura, quando comparadas às taxas de GIF no momento da notificação. Essa diminuição, indica que o diagnóstico foi realizado precocemente e o tratamento foi eficiente. A diminuição dessas taxas representa um aspecto fundamental no combate à hanseníase, pois o foco do tratamento não é apenas a cura da doença, mas também o reestabelecimento da capacidade funcional, evitando novas incapacidades

(ALVES, 2021).

Dentre os métodos utilizados para o diagnóstico de hanseníase, destaca-se o exame baciloscópico, que analisa um esfregaço cutâneo (intradérmico) do indivíduo. Essa análise, busca examinar se há a presença de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), utilizando a coloração de Ziehl-Neelsen. A baciloscopia é considerada muito útil no diagnóstico de hanseníase, devido à facilidade de execução e ao baixo custo operacional (BARBOSA-LIMA et al., 2023). Em nosso estudo, a baciloscopia mostrou-se positiva em apenas 14,6% dos casos em GV, 15,1% em MG e 13% no BR, sendo importante não deixar de chamar a atenção para o número elevado de casos notificados como "Ignorado/Branco", com taxa significativamente mais baixa em GV. No trabalho de Sales Junior et al. (2022), em São Luiz, no Maranhão, a baciloscopia mostrou-se positiva em cerca de 21% dos casos. Os pacientes classificados como paucibacilares pela OMS, normalmente têm baciloscopia negativa, enquanto que os pacientes classificados como multibacilares apresentam baciloscopia positiva (SILVA et al., 2024). Neste trabalho, em GV, a taxa mais elevada de baciloscopias negativas (54%) é condizente com a maior ocorrência de casos classificados como sendo paucibacilares.

Os indivíduos com hanseníase podem apresentar reações hansênicas antes, durante ou após o tratamento. Essas reações estão relacionadas com alterações imunes exacerbadas frente ao agente agressor (CHAVES et al., 2022). A reação hansênica tipo 1 ou reversa (RR), é uma resposta do tipo celular, comumente encontrada em portadores das formas tuberculoide e dimorfa, com quadro clínico de dor, eritema, infiltração e lesões cutâneas pré-existentes. Já a reação hansênica do tipo 2 ou eritema nodoso (ENH), é decorrente de uma resposta imune humoral, que acomete portadores das formas virchowiana e dimorfa-virchowiana, com quadro clínico de neurite, dor, alteração da sensibilidade no trajeto neural,

podendo levar até a um abscesso neural (ABRAÇADO et al., 2015). No presente estudo, a maioria dos casos avaliados em ambas as esferas não apresentaram reações hansênicas, assim como pode ser observado também no estudo de Almeida et al. (2021), realizado no Piauí.

Neste trabalho, a maioria dos casos notificados de hanseníase evoluiu para a cura, com taxa significativamente mais alta em GV, que também apresentou menor taxa de óbitos quando comparado com as demais esferas avaliadas. No estudo de Raminho et al. (2022), 76% dos indivíduos evoluíram para cura, e 1,2% dos indivíduos vieram a óbito. Gomes et al. (2024) descreveram situação semelhante em seu estudo, com taxa de evolução para a cura de 80% e de 1,8% para óbito, corroborando os resultados encontrados no presente trabalho.

Outro dado importante analisado, foi a taxa de abandono do tratamento, sendo significativamente mais elevada em GV (6,8%), quando comparado com as outras esferas avaliadas. Gomes et al. (2024), em estudo que analisou os casos de hanseníase notificados no nordeste do BR de 2017 a 2023, observaram uma taxa de abandono do tratamento de 6,6% e Santos et al. (2022), que traçaram o perfil epidemiológico da hanseníase no município de Pinheiro-MA, de 6,4%, o que corrobora a taxa encontrada para GV no presente estudo. Dentre os principais motivos relacionados com o abandono do tratamento estão as reações adversas aos medicamentos (48,4%), preconceito (10,4%), vontade própria (4,8%) e negação da doença (4,8%), de acordo com estudo de Gouvêa et al. (2020), realizado em município paulista.

Os resultados encontrados neste estudo evidenciam a hanseníase como um importante problema de saúde pública e apontam para a importância do monitoramento dos casos para auxiliar no mapeamento da doença e no estabelecimento de políticas públicas que promovam seu controle.

O presente estudo apresenta limitações, como utilização de dados secundários de notificação e o tamanho amostral dos casos envolvendo gestantes em GV, sendo necessários estudo adicionais para aprofundar neste tema. Além disso, pode-se perceber que o sistema de notificação da doença ainda é falho, ocorrendo subnotificação de casos e um número elevado de informações insuficientes ou ignoradas, evidenciando a necessidade de melhorias envolvendo capacitações profissionais voltadas ao preenchimento adequado e completo das fichas de notificação do SINAN, com objetivo de melhorar o planejamento em saúde e o controle epidemiológico da doença.

## CONCLUSÃO

Nesse estudo foi possível observar que a hanseníase é uma doença frequente em todas as esferas avaliadas, com um percentual de casos notificados significativamente mais alto em GV, evidenciando o caráter endêmico desta doença no município. Afeta, predominantemente, uma população em idade produtiva, com baixo nível de escolaridade e da raça parda. O sexo masculino apresentou taxas mais elevadas de infecção no BR e em MG, com predominância de casos multibacilares e da forma dimorfa, enquanto em GV o sexo feminino foi o mais afetado, com predomínio de casos paucibacilares e da forma tuberculoide. A maior parte das notificações foi de casos novos e a maioria evoluiu para cura, em todas as esferas, entretanto, destaca-se uma taxa significativamente mais elevada de abandono do tratamento em GV.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

ABRAÇADO, M.F.S.; CUNHA, M.H.C.M.; XAVIER, M.B. Adesão ao tratamento de hanseníase em pacientes com episódios reacionais hansênicos em uma unidade de referência. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 6,

n. 2, p. 23-28, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5123/S2176-62232015000200003>.

ALMEIDA, J.S. et al. Cases of leprosy notified in the municipality of Parnaíba, state of Piauí, Brazil, 2007-2016. **Acta Scientiarum Health Science**. v. 43, n. 11, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v43i11.51445>.

ALREHAILI, J. Leprosy classification, clinical features, epidemiology, and host immunological responses: failure of eradication in 2023. **Cureus**. v. 15, n. 9, p. 1-19, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44767>.

ALVES, C.C. et al. Evaluation of the disability degree of patients with a diagnosis of leprosy. **FIEP Bulletin**. v. 90, n.1, p. 93-97, 2020. DOI: <https://doi.org/10.16887/90.a1.18>.

BARBOSA-LIMA, R.B. et al. Baciloscopia para hanseníase no Sistema Único de Saúde do Brasil entre 2013 e 2022. **Revista Ciências em Saúde**. v. 13, n. 4, p. 38-45, 2023. DOI: [https://portalrcs.hcitajuba.org.br/index.php/rcsfmit\\_zero/article/view/1458/917](https://portalrcs.hcitajuba.org.br/index.php/rcsfmit_zero/article/view/1458/917).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hanseníase 2024. Boletim Epidemiológico. Brasília, 2024. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/be\\_hansen-2024\\_19jan\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/be_hansen-2024_19jan_final.pdf). Acesso em: 11 jun. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hanseníase. Brasília, 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220726\\_relatorio-de-recomendao-pcdt-da-hansenase\\_-15-07-2022.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220726_relatorio-de-recomendao-pcdt-da-hansenase_-15-07-2022.pdf). Acesso em: 11 de jun 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan: normas e rotinas. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. Disponível em:

[https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan\\_net/Manual\\_Normas\\_e\\_Rotinas\\_2\\_edicao.pdf](https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan_net/Manual_Normas_e_Rotinas_2_edicao.pdf). Acesso em: 11 jun. 2024.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2022. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/governador-valadares/panorama>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022. Brasília, 2021. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia\\_nacional\\_enfrentamento\\_hanseniase\\_2019.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_nacional_enfrentamento_hanseniase_2019.pdf). Acesso em: 10 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase. Brasília, 2017. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_pratico\\_hanseniase.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniase.pdf). Acesso em: 16 set. 2024.

BUCATER, E.P.; DIAS, M.A.C. Prevalência de casos de hanseníase no município de Votuporanga (SP) no período de 2014 a 2018. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. v. 23, n. 2, p. 94-106, 2020. DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i2.748>.

CARNEIRO FILHO, F.D. et al. A prevalência da hanseníase no estado de Alagoas: um estudo epidemiológico para tornar-se ferramenta para implantação de políticas públicas. **Revista Contemporânea**. v. 4, n.3, p. 1-18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.56083/RCV4N3-083>.

CHAVES, A.F. Magnitude dos episódios reacionais na hanseníase em serviço ambulatorial especializado. **Hansenologia. Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**. v. 47, p. 1-12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.47878/hi.2022.v47.37318>.

COSTA, A.K.A. et al. Clinical and epidemiological aspects of leprosy. **Journal of Nursing UFPE On Line**. v. 13, n. 2, p. 353-362, 2019;13(2):353-62. DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i02a236224p346-362-2019>.

COSTA, T.N.M. et al. Hanseníase em adultos na região metropolitana de Belém: análise da classificação do grau de incapacidade física e operacional. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 2, p. 1-7, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.25976>.

DAMASCENO, P.R. et al. Perfil clínico-epidemiológico de pessoas com hanseníase no estado do Pará entre os anos de 2017-2021. **Revista Enfermagem Contemporânea**. v. 12, p. 1-9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.17267/2317-3378rec.2023.e4905>.

DAVID, A.R.; RUBEM, A.D.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Dermatologia**. 8ª ed., Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2021.

DURÁN, M.Á.C. Comportamiento epidemiológico de la lepra en varios países de América Latina, 2011-2020. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v. 46, n. 14, p. 1-10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.14>.

FATOLA, C.O. et al. Leprosy in pregnancy – a review of the literature. **Hamdan Medical Journal**. v. 8, n.1, p. 83-95, 2015. DOI: <https://doi.org/10.7707/hmj.320>.

FERREIRA, J.I. et al. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com hanseníase no estado do Maranhão entre os anos 2019-2023. **Revista Faculdade Supremo Redentor**. v. 4, n. 2, p. 1-13, 2024.

GOMES, A.I.S. et al. Perfil epidemiológico da hanseníase no município de Bacabal-MA, Brasil, 2008-2017. **Revista Ciência Plural**. v. 10, n. 2, p. 1-20, 2024. DOI: <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2024v10n2ID19238>.

GOMES, A.C.D.B. et al. Estudo comparativo de hanseníase nos estados do Nordeste entre

os anos de 2017 a 2023. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**. v. 6, n. 7, p. 2866-2880, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p2866-2880>.

GOUVÊA, A.R. et al. Interrupção e abandono no tratamento da hanseníase / Interruption and abandonment in the treatment of leprosy. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 3, n. 4, p. 10591-10603, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-273>.

JESUS, M.D. et al. Perfil epidemiológico da hanseníase em Alagoinhas e na sua região de saúde. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 4, n. 6, p. 26321-26338, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-215>.

JUNIOR, N.S. et al. Perfil epidemiológico dos casos de hanseníase em Minas Gerais: estudo ecológico de série temporal. **Brazilian Journal of Health Review**. v.7, n. 1, p. 3281-3291, 2024. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-264>.

KASPER, D.L. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª ed., Porto Alegre: AMGH Editora; 2017. Vol. 2.

LEITE, H.M. **Caracterização do perfil imunológico de indivíduos LID (+) (M. leprae) e LID (-) residentes em áreas hiperendêmicas do leste de Minas Gerais**. 2023. Tese (Doutorado em Ciências: bioquímica e biologia molecular). Instituto de Ciências da Vida/UFJF. Governador Valadares.

NIITSUMA, E.N.A. et al. Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 24, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210039>.

NOBRE, M.L. et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. V. 11, n. 2, p. 1-14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005364>.

OLIVEIRA, I.S.V. et al. Perfil clínico e epidemiológico

dos casos de hanseníase em Imperatriz-MA entre 2015 e 2021. **Research, Society and Development**. v. 12, n. 5, p. 1-11, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i5.38358>.

PIMENTEL, C.R.; COLACITE, J. Levantamento epidemiológico dos casos de hanseníase em Foz do Iguaçu-PR, no período de 2015 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 4, n. 1, p. 3549-3555, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-277>.

RAMINHO, S.S.C. et al. Análise sociodemográfica e epidemiológica da hanseníase na mesorregião do Marajó (PA). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 15, n. 12, p. 1-11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e11227.2022>.

RAMOS, D.P.; LOURENÇO, H.P.; SOUSA, G.M. Prevalência da forma clínica de hanseníase notificadas no município de Porto Nacional – TO. **Revista Científica do Tocantins**. v. 2, n. 1, p. 1-13, 2022.

RIBEIRO, L.C.G. et al. Características demográficas e clínicas do grau de incapacidade física associadas ao diagnóstico e alta do tratamento da hanseníase. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 13, n. 2, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e6008.2021>.

SANTOS, P.D.J.E. et al. Perfil epidemiológico da hanseníase no município de Pinheiro – Maranhão. **Scientia Generalis**. v. 3, n. 1, p. 314-322, 2022.

SALES JUNIOR, E.A. et al. Prevalência de pacientes notificados com hanseníase no município de São Luís, Maranhão, durante 2010-2020. **Revista Nursing**. v. 25, n. 287, p. 7553-7567, 2022.

SILVA, L. et al. Análise epidemiológica de Hanseníase em Volta Redonda: uma perspectiva de uma década pelo DATASUS. **Congresso Médico Acadêmico Unifoa**. v. 10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.47385/cmmedunifoa1563102024>.

SUGAWARA-MIKAMI, M. Pathogenicity and virulence of *Mycobacterium leprae*. **Virulence**. v. 13, n. 1, p.

1985-2011, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2141987>.

TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G.O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in Dermatology**. v. 33, n. 1, p. 26-37, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.07.002>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 2019. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274127/9789290227076-por.pdf>. Acesso em 09 jun. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Rumo à zero hanseníase: Estratégia global de hanseníase 2021-2030. 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341501/9789290228424-por.pdf?sequence=1>. Acesso em 09 jun. 2024.

YANG J. et al. Global epidemiology of leprosy from 2010 to 2020: A systematic review and meta-analysis of the proportion of sex, type, grade 2 deformity and age. **Pathogens and Global Health**. v. 116, n. 8, p. 467-476, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2057722>.

## **Deteção de bactérias gram-negativas resistentes à colistina e minociclina em efluente de estação de tratamento de esgoto doméstico de Minas Gerais, Brasil.**

*Detection of gram-negative bacteria resistant to colistin and minocycline in effluent from a domestic sewage treatment plant in Minas Gerais, Brazil.*

**Gabriela de Oliveira Sartori<sup>1</sup>, Ana Beatriz de Castro Costa<sup>1</sup>, Karina Marjorie Silva Herrera<sup>1</sup>, Magna Cristina de Paiva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

**\*Autor correspondente:** Magna Cristina de Paiva (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>)

E-mail: [magnacpaiva@ufsj.edu.br](mailto:magnacpaiva@ufsj.edu.br)

Data de Submissão: 14/04/2025; Data do Aceite: 30/06/2025.

**Citar:** SARTORI, G. O.; COSTA, A. B. C.; HERRERA, K. M. S.; PAIVA, M.C. Detecção de bactérias gram-negativas resistentes a minociclina e colistina em efluente de estação de tratamento de esgoto doméstico de Minas Gerais, Brasil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 64 - 74, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.3-5>

### **RESUMO**

Resistência antimicrobiana (RAM) pode ser detectada em bactérias de diversos ambientes, incluindo o aquático. Micropoluentes como antimicrobianos, chegam aos corpos hídricos por descarte incorreto ou como resíduo em excretas humana e animal, não sendo totalmente removidos pelas estações de tratamento de esgoto (ETEs). Assim, nos efluentes das ETEs, permanecem em concentração subinibitória exercendo pressão seletiva sobre a comunidade bacteriana local. Este estudo visou identificar bactérias gram-negativas resistentes à colistina (COL) e minociclina (MIN) em efluente da ETE Várzea das Flores, Carmópolis de Minas-MG. Dois litros do efluente foram coletados e 20 mL inoculados em caldo BHI (180 mL). Após a incubação (24 h/ 35 ± 2°C), 100 µL das diluições seriadas (10<sup>-1</sup> a 10<sup>-7</sup>) foram inoculadas em ágar MacConkey puro e suplementado com COL, MIN e COL + MIN, em concentrações determinadas pelo CLSI e BrCAST (2023), utilizando a técnica de *spread plate*. Posteriormente foi realizada a contagem das colônias e os morfotipos obtidos identificados utilizando ágar cromogênico e provas bioquímicas. 31 morfotipos (equivalente a 21.700 UFC/mL) pertencentes à ordem Enterobacterales (seis *Klebsiella pneumoniae*, 17 *Proteus mirabilis* e oito *Escherichia coli*) resistentes a COL+ MIN, de particular preocupação no cenário clínico pelo desafio do manejo terapêutico das infecções, foram submetidos ao teste fenotípico para a investigação da proteína *Mobilized Colistin Resistance* (MCR). Apenas um isolado (*E. coli*) foi considerado produtor de MCR. Esses achados alertam para o risco à saúde humana e animal que o efluente da ETE pode representar e apontam para a necessidade de intervenções em ETEs para mitigar tais riscos e a disseminação da RAM.

**Palavras-chave:** Enterobactérias; Farmacorresistência bacteriana; Efluente.

### **ABSTRACT**

Antimicrobial resistance (AMR) can be detected in bacteria from various environments, including aquatic environments. Micropollutants such as antimicrobials can reach water bodies through incorrect disposal or as residue in human and animal excreta and aren't completely removed by sewage wastewater treatment

plants (WWTPs). Thus, in WWTP effluents, these residues remain at subinhibitory concentrations and exert selective pressure on the local bacterial community. This study aimed to identify gram-negative bacteria resistant to colistin (COL) and minocycline (MIN) in effluent from Várzea das Flores WWTP, Carmópolis de Minas-MG. Two liters of effluent were collected and 20 mL inoculated in BHI broth (180 mL). After incubation (24 h/  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ ), 100  $\mu\text{L}$  of serial dilutions ( $10^{-1}$  to  $10^{-7}$ ) were inoculated on unsupplemented and supplemented MacConkey agar with COL, MIN and COL + MIN, using the spread plate technique. Antimicrobial concentrations were defined according to CLSI and BrCAST (2023). Then, the colonies were counted and the morphotypes were identified using chromogenic agar and biochemical tests. 31 morphotypes (equivalent to 21,700 CFU/mL) belonging to the order Enterobacterales (six *Klebsiella pneumoniae*, 17 *Proteus mirabilis* and eight *Escherichia coli*) resistant to COL+ MIN, of particular concern in the clinical setting due to the challenge of therapeutic management of infections, were subjected to phenotypic testing to investigate the Mobilized Colistin Resistance (MCR) protein. Only one isolate (*E. coli*) was considered a producer of MCR. These findings highlight the risk to human and animal health that WWTP effluents may pose and point to the need for interventions in WWTPs to mitigate such risks and the spread of AMR.

**Keywords:** Enterobacteria; Bacterial drug resistance; Effluent.

## INTRODUÇÃO

A água é essencial para a vida na terra e, a propósito de minimizar a sua escassez, a implementação de estações de tratamento de esgotos (ETEs) tem sido uma estratégia extremamente relevante para restauração da potabilidade (DENG et al., 2019).

Alguns micropoluentes, todavia, são recalcitrantes e não são completamente removidos com os tratamentos adotados pelas ETEs (NARCISO-DA-ROCHA et al., 2014). Dentre esses, destacam-se os resíduos de antimicrobianos, dos quais a maioria não é fotodegradada e permanece ativo em concentrações subinibitórias, acarretando riscos ao meio ambiente e a toda população do entorno, além de impactar o microbioma aquático (POLIANCIUC et al., 2020).

De fato, esses resíduos podem agir como favorecedores da resistência antimicrobiana (RAM), uma vez que bactérias do ecossistema natural aquático têm grande plasticidade e podem transferir horizontalmente os genes que conferem essa habilidade (PERVEEN et al., 2023).

Neste contexto, os efluentes das ETEs são de

elevada importância, sendo considerados *hotspot* no desenvolvimento e disseminação da RAM (OJER-USOZ et al., 2014), um evento natural e adaptativo que vem se tornando uma ameaça para a saúde pública, sendo identificado como um dos maiores agravos desse século (WHO, 2014; RODRÍGUEZ et al., 2020). De particular preocupação é o fato de que bactérias que circulam em ambientes aquáticos, tais como da ordem Enterobacterales, são potencialmente patogênicas para os seres humanos (MACHADO et al., 2023).

Enterobacterales com resistência a antimicrobianos betalactâmicos, especialmente a cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos, são consideradas de prioridade crítica pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024) no sentido de monitorar e controlar a RAM, assim como de desenvolver pesquisas de novos fármacos. Além disso, deve ser ressaltado que para o manejo clínico das infecções causadas por essas bactérias, antimicrobianos como minociclina e colistina têm sido incluídos nos protocolos (NAVARRO et al., 2023).

Minociclina (MIN), um composto da classe das

tetraciclina, possui um amplo espectro de ação e age a nível ribossomal (subunidade 30s) bacteriano. Apesar de ter sido reintroduzido na clínica em 2009 devido ao aumento da RAM (TSAKRIS et al., 2019), mecanismos de resistência bacteriana a esse fármaco têm sido descritos, sendo o principal o efluxo ativo do antimicrobiano (ASADI et al., 2020).

Por outro lado, colistina (COL, polimixina E) que age a nível da membrana celular bacteriana, é considerada de última linha para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes (MDR) (FABRIN; VIZZOTTO, 2019). Para este fármaco, a resistência bacteriana pode ocorrer de forma intrínseca como para *Proteus* spp., *Morganella morganii* e *Serratia marcescens*, além de mecanismos cromossômicos e plasmidiais com veiculação do gene *mcr-1* (*mobilized colistin resistance*) (FABRIN; VIZZOTTO, 2019), este último de particular preocupação devido ao potencial de disseminação interespecie, incluindo entre Enterobacterales de origem clínica e ambiental (HAMEL et al., 2021).

Conhecer o perfil de resistência de bactérias de ambientes aquáticos, sobretudo poluídos, é de grande relevância, no sentido de mostrar a necessidade de adoção de estratégias de despoluição e preservação ambiental. Além disso, no contexto da RAM, é importante considerar, sob a perspectiva *one health*, a possibilidade de intercâmbio de bactérias, bem como dos seus genes de resistência, entre os cenários humano e animal com risco de infecções, algumas com opções terapêuticas limitadas (NAVARRO et al., 2023).

Assim, o impacto acarretado pela RAM em ambientes aquáticos deve ser avaliado levando em consideração a crescente contaminação. Diante do exposto, esse trabalho teve como objetivo investigar qualitativa e quantitativamente a presença de bactérias gram-negativas resistentes à MIN e COL em efluente de uma ETE. Os dados obtidos evidenciam a necessidade

de tomada de ação frente a descarga de efluentes tratados em cursos d'água, auxiliando no combate da disseminação da RAM e, como consequência, na manutenção da saúde humana e animal.

## MÉTODO

### Amostra de água

Foram coletados dois litros do efluente (EF) da Estação de Tratamento de Esgoto (ETE) Várzea das Flores do Serviço de Saneamento Ambiental Municipal (SESAM) (coordenadas geográficas -20° 32' 47" S, 44° 39' 18" W), na cidade de Carmópolis de Minas-MG. As amostras foram colocadas em frascos de polipropileno com tampa de rosca previamente esterilizados, que foram armazenados em gelo até a análise no Laboratório de Microscopia, Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica da Universidade Federal de São João del Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis-MG. Este trabalho está devidamente cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen, sob o número A237A8E.

### Cultura, quantificação e isolamento das colônias de bactérias gram-negativas

Para a verificação do possível crescimento bacteriano, 20 mL da amostra de EF foram submetidos a cultura em balão contendo 180 mL de caldo *Brain Heart infusion* (BHI, Difco) e incubado a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 horas.

Após o período de incubação, o balão foi observado para a inspeção macroscópica da turbidez, um indício do crescimento bacteriano. 100  $\mu\text{L}$  de diluições seriadas ( $10^{-1}$  a  $10^{-7}$ ) foram transferidos e distribuídos na superfície de ágar MacConkey (Isofar, Brasil) puro (controle de crescimento) e suplementado com antimicrobianos MIN (16  $\mu\text{g/mL}$ ), COL (4  $\mu\text{g/mL}$ ) e MIN+COL (16/4  $\mu\text{g/mL}$ ), em duplicata. As concentrações dos antimicrobianos foram definidas de acordo com os pontos de corte da categoria de

bactérias gram-negativas resistentes segundo o *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI, 2023) para MIN e COL, além de considerar o estabelecido pelo *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCast, 2023) para COL, baseado no *Epidemiological Cut-off Value* (ECOFF).

Após o período de incubação, foi observado o crescimento de colônias em ágar MacConkey e foi realizada a quantificação do número total de bactérias gram-negativas, considerando as placas com crescimento de 20 a 200 colônias. O número total de colônias de bactérias gram-negativas (UFC/mL) foi calculado usando a equação:

#### **número de colônias x fator de diluição da água x volume inoculo**

Em seguida, as colônias foram analisadas para observação das diferenças de morfotipos, os quais foram selecionados e inoculados em 1 mL de caldo BHI em placas *deep well* para o isolamento e incubadas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 h. Após a incubação, uma estria composta de cada inóculo foi feita em ágar MacConkey para verificação da pureza e as placas incubadas a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 h.

Apenas os isolados resistentes à COL + MIN foram selecionadas para caracterização (identificação no nível de espécie e investigação de mecanismo de resistência plasmidial a COL codificado pelo gene *mcr*: proteína MCR) considerando seu maior impacto por serem resistentes a antimicrobianos de uso em manejo terapêutico de infecções causadas por bactérias gram-negativas MDR.

#### **Identificação das bactérias gram-negativas resistentes aos antimicrobianos recuperadas do efluente da ETE**

Todas as colônias obtidas foram submetidas à coloração de Gram e identificadas utilizando ágar cromogênico (Probac, Brasil) de acordo com as orientações do fabricante. Além disso, para as colônias cuja identificação não foi completamente definida

pelo ágar cromogênico, foram realizadas provas de identificação bioquímico-fisiológicas, incluindo produção da enzima oxidase, fermentação de carboidratos (glicose, lactose e sacarose), produção de pigmentos, motilidade, descarboxilação de lisina, produção de indol, produção de  $\text{H}_2\text{S}$ , utilização de citrato e malonato e da produção de urease (KONEMAN et al, 2008).

Posteriormente, três a cinco colônias de cada morfotipo identificado foram colocadas em caldo BHI e incubadas à temperatura de  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por um período de 18-24 horas. Após este período, 500  $\mu\text{L}$  da cultura foram transferidos para microtubos estéreis, nos quais foram acrescidos de glicerol 15% v/v e estocados a  $-20^\circ\text{C}$ . As espécies bacterianas foram catalogadas e incorporadas à bacterioteca do Laboratório de Microscopia, Diagnóstico Laboratorial/ Microbiologia Clínica do *Campus* Centro-Oeste Dona Lindu da UFSJ.

#### **Investigação fenotípica de MCR nas bactérias gram-negativas resistentes à minociclina e colistina recuperadas do efluente da ETE**

Foi realizada a investigação de MCR nos isolados resistentes a MIN+COL de acordo com Escalante e colaboradores (2020). Para o teste, um inóculo em caldo BHI (TM Media, Índia), compatível com a escala 0,5 de Mac Farland ( $10^8$  UFC/mL), foi produzido.

Em seguida, foram realizados inóculos circulares de aproximadamente 10 a 15 mm com auxílio de um *swab* na superfície de placas contendo ágar Mueller-Hinton (MH) (Himedia, Índia) acrescido de COL em concentração final de 3  $\mu\text{g/mL}$  (placa A). Foi realizado também, um inóculo em outra placa contendo ágar MH acrescido de COL (3  $\mu\text{g/mL}$ ) mais 1 mM EDTA (placa B). Como controle de crescimento, foi produzida uma placa de ágar MH com 1mM de EDTA (placa C), com o objetivo de excluir qualquer interferência no crescimento da bactéria.

As placas foram incubadas a  $35^\circ\text{C}$  por 24h, sendo o experimento realizado em duplicata. Os resultados

foram avaliados por meio do crescimento na placa A, onde a presença de pelo menos três colônias indica resistência à COL e, quando combinada a ausência de crescimento na placa B, indica a presença da proteína MCR no isolado bacteriano.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da amostra do EF, foi observado crescimento bacteriano abundante nas culturas controle e suplementadas com antimicrobianos, cuja quantificação é apresentada no Tabela 1.

**Tabela 1:** Apresentação dos números de morfotipos e de colônias recuperadas a partir da amostra de água do efluente da Estação de Tratamento de Esgoto Várzea das Flores, Carmópolis de Minas, MG.

| Meio de cultura e suplemento             | Número de morfotipos recuperados (n) | Número de colônias (UFC/mL) |
|------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Ágar MacConkey (controle)                | 50                                   | 35.000                      |
| Ágar MacConkey + Minociclina             | 37                                   | 25.900                      |
| Ágar MacConkey + Colistina               | 36                                   | 25.200                      |
| Ágar MacConkey + Minociclina + Colistina | 31                                   | 21.700                      |

UFC – unidade formadora de colônias

Nas amostras de EF da ETE do presente estudo, foram recuperadas bactérias de relevância clínica, em quantidade elevada quando comparada ao controle ágar MacConkey sem antimicrobianos, que permitiu validar o experimento revelando a viabilidade bacteriana, com as culturas suplementadas com MIN, COL e MIN + COL (Tabela 1). Esses achados são alarmantes, uma vez que esse efluente chega em cursos d'água e pode colocar a população do entorno sob risco de contaminação e aquisição de infecções por bactérias com perfil de resistência a antimicrobianos.

Após identificação, foi observado que todos os morfotipos selecionados (n=31) pertencem a ordem Enterobacterales (seis *Klebsiella pneumoniae*; 17 *Proteus mirabilis* e oito *Escherichia coli*).

É importante destacar que as espécies bacterianas recuperadas a partir de EF da ETE Várzea das Flores de Carmópolis de Minas -MG, também têm sido encontradas em outros ambientes *K. pneumoniae* e *E.*

*coli* foram encontrados em amostras de ETEs, rios e efluentes hospitalares no Paraná, Brasil (CONTE et al., 2017), enquanto *P. mirabilis* em efluentes não tratados de hospitais em Ibadan, Nigéria (AJAYI-ODOKO et al., 2023).

Também, essas bactérias com perfil de susceptibilidade variável a antimicrobianos de relevância clínica estão amplamente distribuídas em ambientes aquáticos (AGUIAR, 2020, SILVA et al., 2023). Na Tunísia, *K. pneumoniae* e *E. coli* carreando genes de resistência a cefotaxima foram detectadas em ETEs e rio receptor dos efluentes tratados (HASSEN et al., 2020). Por outro lado, *P. mirabilis* carreando genes de resistência à quinolonas foram recuperados de uma ETE em Guelph, Ontário (BOTSCHNER et al., 2023) e em Ibadan, Nigéria (AJAYI-ODOKO et al., 2023). No Brasil, *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes à beta-lactâmicos foram encontradas em ETEs da FIOCRUZ, RJ (ABRANTES, 2022), enquanto *P. mirabilis* resistentes as quinolonas e aminoglicosídeos foram identificados em uma ETE de Belo Horizonte, MG (PAIVA et al., 2017).

Especificamente com resistência aos antimicrobianos aqui estudados, *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes a COL foram detectadas respectivamente em amostras de ETEs na China (WANG et al., 2023) e na Itália (DI CESARE et al., 2024), enquanto no México, *E. coli* resistentes à MIN foram encontradas em águas superficiais (ORTEGA-BALLEZA et al., 2024),

No entanto, no efluente deste estudo, a resistência em *K. pneumoniae*; *P. mirabilis* e *E. coli* foi simultânea a MIN e COL, o que traz preocupação considerando que estas chegarão ao meio ambiente, com seus fenótipos de resistência e com grande potencial de disseminação da RAM interespecíes. Além disso, esses compostos são antimicrobianos amplamente utilizados na clínica, sobretudo em infecções por gram negativo MDR, frequentes agentes de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) (TSAKRIS et al., 2019; CHERAK et al., 2021; MONDAL et al., 2024).

Adicionalmente, os isolados de *K. pneumoniae* (n=6) e *E. coli* (n=8) resistentes à MIN e COL foram submetidos ao teste de investigação fenotípica de MCR, responsável pela resistência à COL, codificada pelo gene *mcr*, de origem plasmidial e com grande potencial de disseminação via elementos genéticos móveis (EL-SAYED AHMED et al., 2020).

*Proteus* spp., conhecidamente resistentes intrinsecamente a COL, assim como outras espécies dos gêneros *Morganella* e *Serratia* (OLAITAN et al., 2014) não foram submetidos a testes fenotípicos para investigação de MCR, uma vez que testes genotípicos são necessários para detectar a presença do gene *mcr*. Por outro lado, *E. coli* e *Klebsiella* spp. podem adquirir resistência à COL por transferência horizontal do gene *mcr*, passível de ser detectado fenotipicamente nestas bactérias (CHERAK et al., 2021; ESCALANTE et al., 2020).

Dentre os isolados aqui investigados, apenas um isolado de *E. coli* (1/14, 7,1%) foi considerado positivo para MCR, uma prevalência baixa que pode estar relacionada com a menor disseminação desse

mecanismo de resistência descoberto na China em 2015 (LIU et al., 2016). De fato, de acordo com Elbediwi e colaboradores (2019), a prevalência de genes *mcr* no mundo é de cerca de 4,6%, sendo *E. coli* a de maior predominância em que o gene *mcr* tem sido detectado. Como revisado por Mondal e colaboradores (2024), dentre Enterobacterales, a frequência de *mcr* é maior em *E. coli* (91,0%) e menor em *P. mirabilis* (0,2%), mas esse gene também circula entre *Salmonella* entérica e *Enterobacter* spp.

Deve ser destacado que bactérias portadoras do gene *mcr* estão distribuídas tanto no cenário clínico quanto ambiental, incluindo o aquático. *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes à COL e positivos para *mcr-1* foram detectadas em uma ETE na Espanha (OVEJERO et al., 2017), enquanto no Líbano, *P. mirabilis* carreando o mesmo gene foi detectado em águas domésticas e de esgoto de campos de refugiados (ALHAJ SULAIMAN; KASSEM, 2020).

No Brasil, o primeiro relato de *E. coli* resistente à COL mediada pelo gene *mcr-1* ocorreu em 2016 em um hospital de alta complexidade em Natal - RN (FERNANDES et al., 2016a). No ano seguinte, o mesmo grupo de pesquisa, coletou amostras de água em praias do estado de São Paulo e descreveram a presença do gene em isolados de *E. coli*, demonstrando que o mesmo já se encontra disseminado fora do ambiente hospitalar (FERNANDES et al., 2017b). Em outras regiões do país, também tem sido relatado *mcr* em bactérias de ambiente aquático. Na região sul, Ramalho e colaboradores (2022) detectaram *mcr* em amostras de estações de tratamento de água potável e sistemas de esgoto, enquanto SILVA; LINCOPAN (2023) encontraram *E. coli* resistente à polimixina B e carreando o gene *mcr-1* em efluentes de ETEs do Rio de Janeiro.

Vale ressaltar que a presença de bactérias carreando o gene *mcr* em ambientes extraclínicos aponta para um cenário de maior disseminação deste mecanismo

de resistência, o que é crítico. Além disso, sob a ótica *one health*, com a possibilidade de intercâmbio ambiente e clínico, infecções por bactérias com este fenótipo representam um desafio médico no manejo terapêutico pelo pouco arsenal de fármacos a serem utilizados (NAVARRO et al., 2023).

Por fim, os resultados obtidos neste estudo mostram que ações devem ser direcionadas para minimizar o surgimento e a manutenção da RAM no ambiente aquático. Dentre algumas ações, pode ser citada a melhoria da eficiência do tratamento do esgoto, o que resultaria em um efluente com menor densidade bacteriana e consequente redução da disseminação da RAM. Além disso, a coleta e o tratamento distinto de esgoto gerado por instituições de assistência à saúde, o que não acontece no município de origem da amostra estudada. É conhecido que esgotos hospitalares contêm bactérias resistentes e resíduos de antimicrobianos em concentrações altamente impactante no desenvolvimento e disseminação de RAM (RAFRAF et al., 2016).

Apesar das limitações deste trabalho, que incluem o estudo em apenas uma amostra de EF, em apenas uma estação do ano e a não abordagem molecular na detecção dos mecanismos de resistência bacteriana, os dados encontrados são relevantes para a ampliação do conhecimento acerca da distribuição de bactérias gram-negativas resistentes à MIN e COL em ambiente extraclínico. Deve ser ressaltada a possibilidade de intercâmbio destas bactérias para o cenário clínico e que MIN e COL são alternativas potenciais para o tratamento de infecções causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos e MDR.

A disseminação da resistência a esses antimicrobianos aponta para um cenário ainda mais desafiador no manejo de infecções por bactérias MDR, considerando a limitação de opções terapêuticas e a ausência de desenvolvimento e disponibilidade de novos compostos pelas indústrias farmacêuticas. Também,

mais uma vez as ETEs ganham destaque com relação ao potencial de desenvolvimento e disseminação da RAM, o que deve ser considerado na elaboração de estratégias para mitigar os efeitos sobre a comunidade bacteriana e a saúde população do entorno dos rios que recebem os efluentes de ETEs. Considerando a escassez de estudos na literatura e a relevância do tema, mais estudos devem ser conduzidos, inclusive utilizando abordagens moleculares, para ampliar o conhecimento do contexto da resistência bacteriana a MIN e COL em ambientes aquáticos.

## CONCLUSÃO

Os dados deste estudo, apesar da utilização de abordagem fenotípica, revelaram que entre os isolados recuperados da ETE Várzea das Flores, Carmópolis de Minas-MG, estão espécies de relevância clínica resistentes simultaneamente a COL e MIN, antimicrobianos de última escolha para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas MDR. Além disso, evidencia a circulação de mecanismo de resistência transferível à colistina (MCR) no ambiente aquático.

Também, este estudo, mesmo com as limitações especialmente relacionada com o número de amostra estudada, reafirma que efluentes de ETE têm impacto na disseminação de resistência bacteriana. Dessa maneira, são necessárias medidas de prevenção de contaminação de ambientes aquáticos e ações de conscientização sobre o uso indiscriminado de antimicrobianos, a fim de intervir na propagação de bactérias resistentes, o que contribuirá para proteger a saúde humana, animal e ambiental.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Os autores agradecem a Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ/CCO) pelo apoio e suporte. Este trabalho foi realizado com o apoio do Programa Institucional de Bolsas de

Iniciação Científica (PIBIC), edital nº 006/2023/PROPE/UFSJ.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse com instituições públicas ou privadas

## REFERÊNCIAS

ABRANTES, J.A. **Avaliação da resistência bacteriana em Estações de Tratamento de Esgoto da Fiocruz com ênfase no perfil fenotípico e molecular para beta-lactamases em enterobactérias**. 2022. Tese. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

AGUIAR, E.C.C. **Resistência de cepas gram-negativas a antibacterianos em efluentes de hospitais públicos e na estação de tratamento de esgoto de Boa Vista-RR**. 2020. Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais). Universidade Federal de Roraima. Boa Vista, Brasil.

AJAYI-ODOKO, A.O. et al. *Proteus mirabilis* isolated from untreated hospital wastewater, Ibadan, Southwestern Nigeria showed low-level resistance to fluoroquinolone and carried qnrD3 on Col3M plasmids. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, n. 16, p. 47158–47167, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-023-25618-0>.

ALHAJ SULAIMAN, A. A.; KASSEM, I. I. First report of the plasmid-borne colistin resistance gene (mcr-1) in *Proteus mirabilis* isolated from domestic and sewer waters in Syrian refugee camps. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 33, p. 101482, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101482>.

ASADI, A. et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: Back to the future. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 161–174, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.01.022>.

BOTSCHNER, W. et al. Draft genome sequences of two *Proteus mirabilis* isolates recovered from a municipal wastewater treatment plant in Ontario, Canada. **Microbiology Resource Announcements**, v. 12, n. 10, p. e00559-23, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1128/MRA.00559-23>.

BRCAST - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos, 2023**. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acesso em 23 de nov.2023.

CHERAK, Z. et al. Epidemiology of mobile colistin resistance (mcr) genes in aquatic environments. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 27, p. 51–62, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.07.021>.

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: nineteenth informational supplement**. M100-S33, 2023.

CONTE, D. et al. Characterization of CTX-M enzymes, quinolone resistance determinants, and antimicrobial residues from hospital sewage, wastewater treatment plant, and river water. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 136, p. 62–69, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.031>.

DENG, S. et al. The utilization of reclaimed water: Possible risks arising from waterborne contaminants. **Environmental Pollution**, v. 254, p. 113020, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113020>.

DI CESARE, A. et al. Treated wastewater: A hotspot for multidrug- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Environmental Pollution**, v. 359, p. 124598, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124598>.

ELBEDIWI, M. et al. Global Burden of Colistin-Resistant Bacteria: Mobilized Colistin Resistance Genes Study

(1980–2018). **Microorganisms**, v. 7, n. 10, p. 461, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100461>.

EL-SAYED AHMED, M.A.E. et al. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 868–885, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>.

ESCALANTE, E.G. et al. Phenotypic Detection of Plasmid-Mediated Colistin Resistance in Enterobacteriaceae. **Journal Of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 3, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01555-19>.

FABRIN, G.; VIZZOTTO, B.S. Resistência bacteriana a polimixinas: uma revisão dos atuais panoramas brasileiro e mundial. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, v. 20, n. 2, p. 321–339, 2019. DOI: <https://doi.org/10.37777/2688>.

FERNANDES, M.R. et al. (a) Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 17, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>.

FERNANDES, M.R. et al. (b) Colistin-resistant *mcr-1*-positive *Escherichia coli* on public beaches, an infectious threat emerging in recreational waters. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61 (7), p. 1-4, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00234-17>.

HAMEL, M.; ROLAIN, J.M.; BARON, S.A. The History of Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria: Progress and Challenges. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 442, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020442>.

HASSEN, B. et al. Genetic characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from wastewater and river water in Tunisia: predominance of CTX-M-15 and high genetic diversity. **Environmental Science and Pollution Research**,

v. 27, n. 35, p. 44368–44377, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10326-w>.

KONEMAN, E.W. et al. **Diagnóstico Microbiológico Texto e Atlas Colorido**. 6ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

LIU, Y.Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16 (2), p.161-168, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).

MACHADO, E.C. et al. Antibiotic resistance profile of wastewater treatment plants in Brazil reveals different patterns of resistance and multi resistant bacteria in final effluents. **Science of Total Environment**. v. 857 (Pt 1):159376, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159376>.

MONDAL, A. H. et al. Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. **Microorganisms**, v. 12, n. 4, p. 772, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040772>.

NARCISO-DA-ROCHA, C. et al. *bla*<sub>TEM</sub> and *vanA* as indicator genes of antibiotic resistance contamination in a hospital - urban wastewater treatment plant system. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 2, n.4, p. 309–315, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2014.10.001>.

NAVARRO, A. et al. Study of antibiotic resistance in freshwater ecosystems with low anthropogenic impact. **Science of The Total Environment**, v. 857, p. 159378, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159378>.

OBERHOFER, T. Growth of nonfermentative bacteria at 42° C. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 10, n. 6, p. 800–804, 1979. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.10.6.800-804.1979>.

OJER-USOZ, E. et al. High dissemination of extended-

spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in effluents from wastewater treatment plants. **Water Research**, v. 56, p. 37- 47, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.02.041>.

OLAITAN, A.O. et al. Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 6, p. 500 - 507, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020>.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance**. *World Health Organization*, 2024.

ORTEGA-BALLEZA, J.L. et al. Resistencia a tetraciclinas en *Escherichia coli* aislada de aguas superficiales y residuales de Tamaulipas, México. **Revista Internacional de Contaminación Ambiental**, v. 40, 2024. DOI: <https://doi.org/10.20937/RICA.54492>.

OVEJERO, C.M. et al. Spread of *mcr-1* -carrying *Enterobacteriaceae* in sewage water from Spain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n.4, p. 1050 -1053, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw533>.

PAIVA, M.C. et al. Identification of new bacteria harboring *qnrS* and *aac(6')-Ib/cr* and mutations possibly involved in fluoroquinolone resistance in raw sewage and activated sludge samples from a full-scale WWTP. **Water Research**, v. 110, p. 27-37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.11.056>.

PERVEEN, S. et al. Growth and prevalence of antibiotic-resistant bacteria in microplastic biofilm from wastewater treatment plant effluents. **Science of The Total Environment**, v. 856, p. 1-10, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159024>.

POLIANCIUC, S.I. et al. Antibiotics in the environment: causes and consequences. **Medicine and Pharmacy Reports**, v. 93, n. 3, p. 231-240, 2020. DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1742>.

RAFRAF et al. Abundance of antibiotic resistance genes in five municipal wastewater treatment plants in the Monastir Governorate, Tunisia. **Environmental Pollution**, v. 219, p. 353- 358, 2016.

RAMALHO, R. et al. The occurrence of antimicrobial residues and antimicrobial resistance genes in urban drinking water and sewage in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 53, n. 3, p. 1483-1489, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00786-2>.

RODRÍGUEZ, E.A. et al. Multidrug resistance and diversity of resistance profiles in carbapenem-resistant Gram-negative bacilli throughout a wastewater treatment plant in Colombia. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 358–366, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.033>.

SILVA, K.C.; LINCOPAN, N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 2, p. 91-99, 2012.

SILVA, L.O.P.; ABRANTES, J.A.; NOGUEIRA, J.M.R. Monitoramento de efluentes hospitalares como ferramenta para a vigilância de patógenos multirresistentes. **Peer Review**, v. 5, n. 19, p. 1-11, 2023. DOI: <https://doi.org/10.53660/959.prw2536>.

TSAKRIS, A.; KOUMAKI, V.; DOKOUMETZIDIS, A. Minocycline susceptibility breakpoints for *Acinetobacter baumannii*: do we need to re-evaluate them? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 2, p. 295–297, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dky448>.

WANG, D. et al. High prevalence of *Escherichia coli* co-harboring conjugative plasmids with colistin- and carbapenem resistance genes in a wastewater treatment plant in China. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 250, p. 114159, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114159>.

WHO- World Health Organization. **Antimicrobial resistance global report on surveillance**, 2014. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 13 maio 2023.

# HEALTH AND PHARMACY

Brazilian Journal of

VOLUME 7, NÚMERO 3, 2025

Brazilian Journal of —  
**HEALTH AND  
PHARMACY**

[bjhp.crfmg.org.br/crfmg](http://bjhp.crfmg.org.br/crfmg)



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