

Brazilian Journal of —
**HEALTH AND
PHARMACY**

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 5, Número 1, 2023



EDITORA CHEFE

Andrea Grabe Guimarães

Universidade Federal de Ouro Preto

EQUIPE EDITORIAL

Cristiane de Paula Rezende

Universidade Federal de Minas Gerais

Kirla Barbosa Detoni

Universidade Federal de Minas Gerais

Farah Maria D. Chequer Baldoni

Universidade Federal de São João del-Rei

Leonardo Meneghin Mendonça

Universidade Federal de Juiz de Fora

Mariana Linhares Pereira

Universidade Federal de São João del-Rei

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento

Universidade Federal de Ouro Preto

Rondinelle Gomes Pereira

Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Tiago Marques dos Reis

Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Ana Carolina Moreira Souza

Faculdade da Região dos Lagos

Brayan Jonas Mano Sousa

Universidade Federal de São João del-Rei

Cristiane de Paula Rezende

Universidade Federal de Minas Gerais

Dênia Antunes Saúde Guimarães

Universidade Federal de Ouro Preto

Edilson Martins Rodrigues Neto

Instituto Dr. José Frota

Eric Diego Turossi Amorim

Universidade do Sul de Santa Catarina

Joaquim Maurício Duarte de Almeida

Universidade Federal de São João del-Rei

Karina Taciana Santos Rúbio

Universidade Federal de Ouro Preto

Maria Elvira Poleti Martucci

Universidade Federal de Ouro Preto

Rondinelle Gomes Pereira

Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Waldemar de Paula Júnior

Universidade Estadual de Montes Claros

**CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA
DE MINAS GERAIS**

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2022/2023

Júnia Célia de Medeiros

Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas

Vice-presidente

Christian Francisco De Matos

Secretário-geral

Sebastião José Ferreira

Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Maria Cláudia Moreira de Faria

Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO

Margarida Oliveira

Viviane Tavares

DESIGN

Héllen Cota Torres

Rafael Ramalho (Estagiário)

1.

Identificação de hortas comunitárias, caracterização das plantas medicinais cultivadas e do acesso a esses espaços no município de Alfenas, Minas Gerais

Identification of community hours, characterization of cultivated medicinal plants and access to these spaces in the municipality of Alfenas, Minas Gerais

Michelle Cristina Alves; Marcelo Aparecido da Silva; Geraldo Alves da Silva; Camila Kaori Maximino Doi; Aline Maria de Souza Ferreira; Luciene Alves Moreira Marques; Ricardo Radighieri Rascado; Tiago Marques dos Reis

11.

Adesão à varfarina em pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação do Brasil

Warfarin adherence in Brazil anticoagulation clinics

Jessica Alves de Araújo; Gustavo Chaves de Souza; Izabella Fernanda Bastos Siqueira; Leandro Pinheiro Cintra; Josiane Moreira da Costa

24.

Perfil de intoxicações em adolescentes por substâncias nocivas no Nordeste do Brasil de 2015 a 2021

Poisoning profile in adolescents by harmful substances in the Northeast of Brazil from 2015 to 2021

Daiane de Moraes Oliveira Lavigne; Gabrielle Oliveira Silva; Júlia Libarino Pontes Pimentel Santos; Rafaela Andrade Correia; Tainara Martins dos Santos Andrade; Bárbara Simone David Ferreira

35.

Resistência a antimicrobianos em isolados de *Morganella morganii* de ambientes aquáticos: uma revisão sistemática

Antimicrobial resistance in *Morganella morganii* isolates from aquatic environments: a systematic review

Theilor Augusto de Andrade; William Gustavo de Lima; Adrielle Pieve de Castro; Daniela Carolina Simião; Magna Cristina de Paiva

Identificação de hortas comunitárias, caracterização das plantas medicinais cultivadas e do acesso a esses espaços no município de Alfenas, Minas Gerais

Identification of community hours, characterization of cultivated medicinal plants and access to these spaces in the municipality of Alfenas, Minas Gerais

Michelle Cristina Alves; Marcelo Aparecido da Silva; Geraldo Alves da Silva; Camila Kaori Maximino Doi; Aline Maria de Souza Ferreira; Luciene Alves Moreira Marques; Ricardo Radighieri Rascado; Tiago Marques dos Reis*

Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, Brasil

***Autor correspondente:** Tiago Marques Dos Reis.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-0187>

Endereço: Farmácia Universitária - Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 Centro - Alfenas/MG.

CEP: 37130-001, E-mail: tiago.reis@unifal-mg.edu.br; Telefone: (35) 3701-9526

Citar: ALVES, M.C.; SILVA, M.A.; SILVA, G.A.; DOI, C.K.M.; FERREIRA, A.M.S.; MARQUES, L.A.M.; RASCADO, R.R.; REIS, T.M. Identificação de hortas comunitárias, caracterização das plantas medicinais cultivadas e do acesso a esses espaços no município de Alfenas, Minas Gerais. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2023. DOI: 10.29327/226760.5.1-1

Data de Submissão: 18/02/2022; Data do Aceite: 05/09/2022

RESUMO

Hortas comunitárias servem para ampliar o arsenal terapêutico destinado aos cuidados em saúde e a desmedicamentação, embora sua existência seja rara nos núcleos urbanos. Isso posto, este estudo teve como objetivo identificar a existência de hortas comunitárias na região urbana de Alfenas, caracterizando o cultivo das plantas medicinais nesses locais e o acesso da população a esses espaços. Trata-se de um estudo descritivo. Visitas foram realizadas a locais, informados pela Secretaria Municipal de Saúde, em que poderiam haver hortas comunitárias. As espécies encontradas foram fotografadas e catalogadas. A associação entre a distância das hortas em relação ao centro da cidade e o número de espécies cultivadas foi calculada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Identificou-se quatro hortas comunitárias em bairros de tendência periférica, nas quais eram cultivadas 55 espécies diferentes. As plantas medicinais encontradas são características da região geográfica onde está localizado o município de estudo. O cultivo e o consumo da produção eram limitados aos funcionários e usuários dos locais onde estavam as hortas. Não houve correlação entre o número de espécies cultivadas e a localização das hortas. O município tem potencial para ampliar o número de hortas e aumentar o envolvimento da comunidade no cultivo e consumo.

Palavras-chave: Fitoterapia; Sistema único de saúde; Assistência farmacêutica.

ABSTRACT

Community gardens serve to expand the therapeutic arsenal for health care and demedication, although their existence is rare in urban centers. Thus, this study aimed to identify the existence of community gardens in the urban region of Alfenas, characterizing the cultivation of medicinal plants in these places and the population's access to these spaces. This is a descriptive study. Visits were made to places informed by the Municipal Health Secretariat that there could be community gardens. The species found were photographed and cataloged. The association between the distance from the gardens to the city center and the number of species cultivated was calculated using Pearson's correlation coefficient. Four community gardens were identified in peripheral neighborhoods, in which 55 different species were cultivated. The medicinal plants

found are characteristics of the geographic region where the study municipality is located. Cultivation and consumption of production were limited to employees and users of the locations where the gardens were located. There was no correlation between the number of species cultivated and the location of the gardens. The municipality has the potential to increase the number of vegetable gardens and increase community involvement in cultivation and consumption.

Keywords: Phytotherapy; Unified health system; Pharmaceutical assistance.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais no tratamento de doenças ocorre desde os primórdios da humanidade. Os povos antigos conheciam os benefícios medicinais de algumas plantas e as cultivavam, transmitindo os saberes pelas gerações. Com o transcorrer dos anos e mecanização da produção de medicamentos, houve uma desvalorização cultural da utilização de plantas medicinais. No entanto, nas últimas décadas, sobremaneira após a publicação da Política Nacional de Medicamentos e Política Nacional de Assistência Farmacêutica, tem se buscado no Brasil resgatar a utilização das plantas medicinais pela população (FEIJÓ et al, 2012; RODRIGUES; SILVA MELO, 2019).

Nesse contexto, é possível afirmar que o costume da utilização de espécies medicinais perdurou à contemporaneidade, ao cientificismo e ao crescimento tecnológico da medicina atual, podendo ser a única possibilidade de cuidado para indivíduos com alcance reduzido aos serviços públicos de saúde, especialmente nos países periféricos. Por isso, a fitoterapia é reconhecida como estratégia na promoção da atenção humanizada e na integralidade do cuidado, estando assim em conformidade com os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006a; CASTRO, FIGUEREDO, 2019). Destaca-se que em 2006 foi implantada no Brasil a Política Nacional

de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) visando ampliar o acesso e consolidar o uso racional da fitoterapia no SUS, considerando a qualidade, eficácia e segurança necessários ao êxito do tratamento (BRASIL, 2006b).

As hortas comunitárias colaboram para a consolidação da PNPMF. Constituem-se por espaços urbanos situados em parques, praças ou áreas ociosas da cidade, onde se faz o plantio de espécies alimentícias e/ou medicinais (SANTOS et al, 2019). Servem como estratégia para ampliar o arsenal terapêutico destinado aos cuidados em saúde e a desmedicalização, reduzindo o consumo desnecessário de medicamentos sintéticos. Além disso, contribuem para o resgate e valorização da cultura popular, permitem a troca de saberes populares e científicos, favorecem a preservação da biodiversidade da flora e fortalecem o vínculo ensino-serviço-comunidade (BADKE et al, 2019; ANTONIO et al, 2013).

A implantação das hortas comunitárias nas áreas urbanas vem crescendo substancialmente no Brasil (TORRES et al, 2018). Entretanto, o cultivo de plantas medicinais pela população e seu emprego no manejo das condições de saúde requer o conhecimento de técnicas de manejo e uso para assegurar a proteção da saúde. A identificação equivocada das espécies, assim como o cultivo e o uso inadequados, pode

ocasionar efeitos indesejados como intoxicação, reações adversas, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica e até mesmo a falta de credibilidade na fitoterapia (HARAGUCHI, CARVALHO, 2010; TOMAZZONI, 2004; SANTOS et al., 2011).

A notória importância da caracterização das hortas comunitárias, das espécies cultivadas e do acesso a esses espaços de cultivo das plantas medicinais se torna ainda mais premente nos municípios onde se pretende implantar a fitoterapia no âmbito da atenção básica do SUS, especialmente entre aqueles que são referência em saúde para a região geográfica em que se encontram localizados. Sendo assim, este estudo teve como objetivo identificar a existência de hortas comunitárias na região urbana de Alfenas, Minas Gerais, caracterizar o cultivo das plantas medicinais nesses locais e o acesso da população a esses espaços.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo realizado de março a dezembro de 2019 em Alfenas, situada no sul de Minas Gerais. O município possui população estimada de 80.494 habitantes (IBGE, 2020) e paisagem caracterizada pelos biomas do Cerrado e fragmentos da Mata Atlântica. Em 2018, foi contemplado com recursos do Ministério da Saúde para estruturação e consolidação de assistência farmacêutica em plantas medicinais e fitoterápicos, com ênfase em controle de qualidade (BRASIL, 2018). Para a identificação das hortas comunitárias na região urbana, verificou-se junto à Secretaria Municipal de Saúde a existência de uma relação de locais onde houvesse o cultivo comunitário de espécies com finalidade terapêutica.

O foco deste estudo foi a identificação dos espaços públicos de produção comunitária de espécies para uso em saúde. Por isso, considerou-se como critérios para definição de horta comunitária: consistir de

local público; haver cultivo de espécies medicinais de forma voluntária por pessoas da comunidade.

As visitas às prováveis hortas comunitárias da lista fornecida aos pesquisadores aconteceram em horário comercial. Um termo de esclarecimento acerca dos objetivos da pesquisa foi disponibilizado aos responsáveis por esses locais. As espécies encontradas foram fotografadas e catalogadas. A identificação botânica foi realizada de acordo com a literatura (GRANDI, 2014) e a consulta a websites especializados.

Na análise de localização das hortas, considerou-se como referência a praça central da cidade (Praça Getúlio Vargas, Latitude -20.3483; Longitude -45.9473). Analisou-se a associação entre o número de espécies cultivadas e a distância ao centro da cidade para estimar se haveria maior produção de plantas medicinais nos bairros mais periféricos, onde poderia haver menor acesso aos serviços de saúde. As distâncias foram estimadas com o auxílio do Google Maps®. O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi calculado para mensurar a associação entre o número de espécies cultivadas e a localização geográfica das hortas comunitárias. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas sob CAAE 11717719.7.0000.5142.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a relação fornecida pelo município aos pesquisadores, haveria 21 locais que potencialmente fariam o cultivo comunitário de plantas medicinais, sendo dezoito em unidades básicas de saúde (UBS) e três em escolas da rede pública. Entretanto, durante a etapa de coleta de dados, constatou-se que quatro (duas UBS e duas escolas) (19,1%) realmente cultivavam plantas medicinais. As escolas atendiam a educação infantil (creche e pré-escola).

Esse número de hortas comunitárias identificadas no município foi considerado baixo se comparado com o número total de espaços possíveis para implementação de hortas. Alfenas possui uma extensão territorial total superior a 850 mil Km², contando com mais de 20 escolas de ensino fundamental e médio, além de duas universidades com cursos na área da saúde, humanas e agrárias e 19 UBS, além de outros espaços públicos nos quais poderia haver a implantação de hortas comunitárias (IBGE, 2020). O quantitativo de hortas em Alfenas também se mostra limitado quando comparado a outros municípios que recebem incentivo para a implantação e manutenção desses espaços, como é o caso de Campos de Goytacazes, RJ. O referido município, que conta com uma população estimada de cerca de 514.643 habitantes (cerca de 6,4 vezes maior que Alfenas) possui 150 hortas comunitárias cadastradas (37,5 vezes mais que em Alfenas) (OLIVEIRA, SANTOS, 2018; IBGE, 2011).

Os desafios para a implantação e manutenção das hortas comunitárias são multifatoriais, incluindo a ausência de conhecimento inerente aos cuidados com a gestão e uso do solo e da água, infraestrutura precária, inexistência de documentação para garantia dos direitos a posse de terra e assistência insatisfatória dos órgãos públicos responsáveis (ausência de políticas públicas que apoiem os agricultores urbanos, acompanhamento técnico e assessoria nos problemas fitossanitários) (CALBINO et al., 2017; DAUSSY, 2018; SUBIRES et al., 2020). Desse modo, ajustes na organização da sociedade e políticas de apoio às hortas comunitárias no município poderiam favorecer o desenvolvimento de projetos voltados a essa temática.

Nesse contexto, vale mencionar que o incentivo às hortas comunitárias contribui para a ampliação das opções terapêuticas na assistência à saúde, mas também serve como instrumento didático nas escolas à medida em que propicia alternativas

pedagógicas para trabalhar conteúdos abordados em sala de aula (FREITAS et al., 2013). Desta maneira, as hortas representam uma ferramenta de ensino e introdução do saber científico, capaz de despertar o senso crítico dos estudantes (GONÇALO et al., 2017; STAVSKY, 2018). O apoio das universidades em ações de Extensão, Pesquisa e Ensino e a integração Ensino-serviço-comunidade pode impulsionar a disseminação dessa prática, promovendo sustentabilidade, consciência ambiental e educação em saúde em relação ao uso das plantas medicinais (CINTRA, 2018).

As hortas comunitárias estavam localizadas em bairros de tendência periférica (Figura 1). Obteve-se $r=0,06$, indicando correlação desprezível entre a distância das hortas em relação ao centro da cidade e o número de espécies cultivadas (Figura 2). Considerando que a zona urbana do município tem aproximadamente oito quilômetros de diâmetro, observa-se que a maioria das hortas comunitárias se encontravam em bairros com localização de tendência periférica. Esse distanciamento da região central pode ser entendido como um reflexo da



Legenda: UBS – Unidade Básica de Saúde **Fonte:** Google Maps®.

Figura 1: Distribuição das hortas na zona urbana do município de Alfenas, Minas Gerais (n=4).

difículdade de acesso aos produtos e serviços em saúde, o que justificaria a distribuição das hortas comunitárias pelos bairros como acontece no norte do Paraná. Todavia, o fato da produção realizada em Alfenas se limitar ao consumo pelos funcionários e usuários do local aponta para a necessidade de maior divulgação e participação da comunidade no uso e manutenção das hortas.

Cinquenta e cinco espécies foram identificadas: 27,3% nas UBS e 72,7% nas escolas públicas (Tabela 1). As espécies cultivadas se destinavam ao consumo exclusivo dos funcionários e usuários desses locais. *Mentha* sp. e *Lippia alba* Mill. foram as espécies mais cultivadas nas hortas do município. A *Mentha* spp. é uma erva perene com atividade antioxidante e anti-inflamatória utilizada para gripe, resfriado, febre e problemas gastrointestinais e cardiovasculares. Consta no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB), em cujo se indica o uso como antidiarréico. Conhecida como hortelã, é encontrada em diferentes lugares do mundo visto sua facilidade de adaptação às variações climáticas, bem como por ter fácil cultivo, multiplicando-se por estacas, sementes e pela divisão do caule

(MACANHAN; MORITZ, 2022). A *Lippia alba* Mill., por sua vez, é um subarbusto da família Verbenaceae que possui efeito contra sintomas gastrointestinais como diarreia e disenteria. Conhecida como erva-cidreira, no FFB é indicada como ansiolítico, sedativo leve, antiespasmódico e antidiarréico, sendo também de fácil cultivo. Tais características somadas ao conhecimento popular sobre a indicação de uso dessas plantas justificam o fato de serem tão amplamente cultivadas nas residências de Alfenas e encontrada nas hortas comunitárias desse município (ANVISA, 2021; FERREIRA et al, 2020).

A *Cymbopogon citratus*, da família Gramineae, também foi identificada nas hortas comunitárias visitadas. Tem efeito antibacteriano, carminativo, fungicida, analgésico, antisséptico e antidepressivo, sendo indicada no FFB para dismenorria leve, cólica intestinal, ansiedade e insônia. Assim como a *Lippia alba* Mill., é conhecida como erva-cidreira, sendo que ambas possuem indicações semelhantes no FFB. Apesar disso, demandam precauções diferentes para seu uso seguro, motivo pelo qual a correta identificação das espécies nas hortas comunitárias se faz fundamental (ANVISA, 2021;

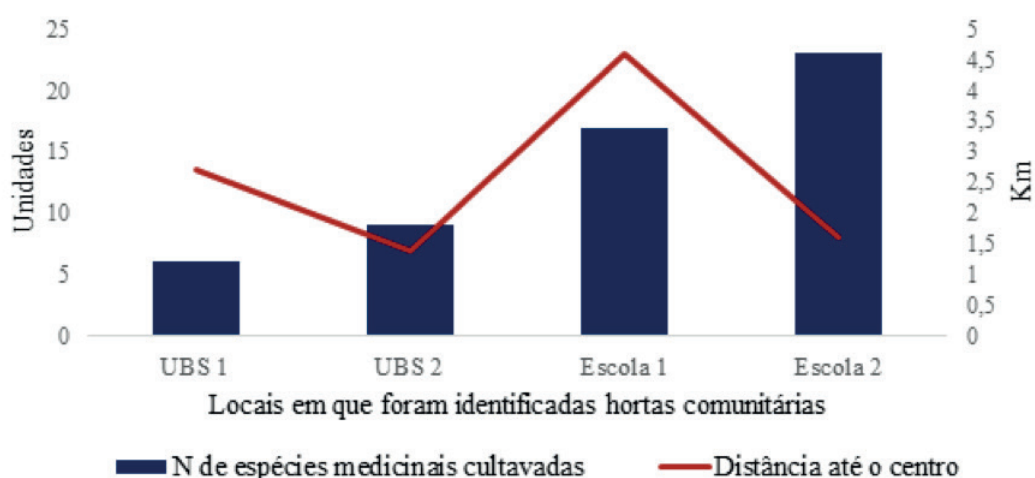


Figura 2: Relação entre o número de espécies cultivadas e a distância (Km) das hortas comunitárias até o centro da cidade. Alfenas, Minas Gerais.

Tabela 1: Espécies botânicas encontradas por unidade visitada, Alfenas-MG 2019.

Unidades	Nomeclatura Botânica	Nomes Populares
USB 1 (Jardin São Carlos)	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	falsa melissa, erva-cidreira, erva-cidreira-de-arbusto
	<i>Ocimum gratissimum</i> L.	alfavaca-de-vaqueiro, manjerição cheiroso e alfavaca-cravo
	<i>Mentha</i> sp.	hortelã, hortelã-comum e menta
	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	funcho, erva doce, erva-doce-falsa
	<i>Plectranthus barbatus</i> Andr.	falso-boldo, boldo-brasileiro, malva-santa
	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	capim cheiroso, capim santo e erva cidreira
USB 2 (Uisaúde)	<i>Plectranthus barbatus</i> Andr.	falso-boldo, boldo-brasileiro, malva-santa
	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	alecrim-da-horta, rosmarinho e alecrim
	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf	capim cheiroso, capim santo e erva cidreira
	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	funcho, erva doce e erva-doce-falsa
	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson	falsa melissa, erva-cidreira, erva-cidreira-de-arbusto
	<i>Alternanthera brasiliana</i> (L.) Kuntze.	terramicina, penicilina e doril
	<i>Mentha</i> sp.	hortelã, hortelã-comum e menta
	<i>Pereskia grandifolia</i> Haw.	ora-pro-nóbis, cacto-rosa, rosa-madeira, groselha-da-américa

CAMILLO, 2016; SUMEET et al., 2021). Nesse sentido, ratifica-se a necessidade de orientar o cultivo e o uso dessas plantas pela população.

Algumas espécies identificadas nas hortas comunitárias como *Ruta graveolens* (popularmente conhecida como arruda) e *Aloe arborescens* Mill (popularmente conhecida como babosa) apresentam importante toxicidade. A *Ruta graveolens*, indicada para ansiedade, insônia e parasitoses, sua utilização em altas doses é contraindicada na gravidez, pois possui efeito abortíferos em função de compostos que agem de modo direto no útero. Além disso, a espécie pode causar gastroenterites, vômitos e convulsões e, em doses elevadas, provocar fortes hemorragias, irritação da mucosa bucal e inflamações epidérmicas (BOCHNER et al, 2012; CORRÊA, 1998; RODRIGUES et al, 2011; SILVA et al, 2012; VENDRUSCOLO, MENTZ, 2006).

A *Aloe arborescens* Mill., apesar de sua ação como antimicrobiano, emoliente, anestésico, cicatrizantes, ansiolítico leve e atenuante de sintomas dispépticos, tem seu uso como alimento e na preparação de sucos não recomendado pela ANVISA. Ademais, há poucas evidências científicas sobre sua segurança (RAMOS; PIMENTEL, 2011; ANVISA, 2021; FREITAS, RODRIGUES, GASPI, 2014).

Essas plantas medicinais identificadas são características da região de Alfenas e assemelham com as espécies botânicas identificadas em hortas comunitárias de outras regiões do país (MICHELLON et al., 2018; CUNHA, 2008; PEREIRA et al., 2017; SILVEIRA et al., 2021; ALVES et al., 2015; LEITE, et al., 2015). Assim, verifica-se a possibilidade do estabelecimento de parcerias e troca de experiências por meio da formação de uma rede de colaboração visando ao fortalecimento do uso de plantas medicinais pela população, sobremaneira ao se considerar o interesse manifestado por responsáveis de unidades escolares e de saúde do município na implantação de hortas comunitárias.

Nos locais excluídos do estudo pela ausência de cultivo de espécies medicinais, os pesquisadores também verificaram se os responsáveis tinham interesse na implantação de uma horta comunitária. Em 15 (88,2%) locais houve a confirmação de interesse. Nos demais (n=2) a falta de interesse foi justificada pela ausência de espaço disponível e necessidade de consentimento da equipe.

Reconhece-se como limitação deste estudo a falta de uma lista atualizada pela Secretaria Municipal de Saúde com os possíveis espaços públicos com a existência de plantas medicinais presentes. Entretanto, acredita-se que este seja o primeiro estudo realizado no Sul de Minas Gerais com objetivo a identificação de hortas comunitárias e a caracterização das espécies medicinais presentes num município de médio porte. Em adição, será possível o planejamento de ações que favoreçam iniciativas de desenvolvimento de novas hortas comunitárias e de incentivo a inclusão de produtos tradicionais fitoterápicos no SUS com base nos resultados obtidos. Isso poderá beneficiar os profissionais de saúde e pacientes pela ampliação das opções terapêuticas de assistência à saúde, o sistema de saúde pela oferta de tecnologia leve de baixo custo para o manejo de doenças e

agravos e o município de forma geral pela vertente educacional, cultural e de apoio à saúde que as hortas comunitárias poderão proporcionar.

CONCLUSÃO

Identificou-se hortas comunitárias em duas escolas e em duas UBS localizadas em bairros de tendência periférica no município de Alfenas. O número de hortas identificadas foi considerado baixo em relação ao número de espaços possíveis para a implantação dessas estratégias de acesso às plantas medicinais, evidenciando o potencial do município para ampliar o número de hortas e aumentar o envolvimento da comunidade no cultivo e consumo das plantas medicinais nelas produzidas. Não houve correlação significativa entre o número de espécies cultivadas e a localização das hortas comunitárias. *Mentha sp.* *Lippia alba* Mill. foram as espécies mais cultivadas, provavelmente em função do conhecimento popular sobre essas plantas e da facilidade de cultivo. Outras espécies como *Ruta graveolens* e *Aloe arborescens* Mill, também identificadas nas hortas comunitárias, embora possuam propriedades medicinais benéficas, apresentam toxicidade importante, o que ratifica a necessidade de se orientar a população em relação ao cultivo e uso. Destaca-se que essas plantas são características da região e servem ao consumo de funcionários e usuários das unidades escolares e de saúde onde foram identificadas. Acredita-se que os resultados deste estudo poderão contribuir para o planejamento de ações de incentivo ao desenvolvimento de novas hortas comunitárias no município e em outras localidades com características semelhantes.

AGRADECIMENTOS

Ao Ministério da Saúde/Brasil, pelo apoio ao estudo por meio de recursos da LOA/2018 e da Funcional Programática 10.301.2015.20K5 (PO 0000) definidos na Portaria nº 3.862, de 5 de dezembro de 2018,

que aprova o repasse dos recursos de investimento e custeio, em parcela única, para os Municípios selecionados pelo Edital SCTIE/MS nº 1/2018.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos. Farmacopeia Brasileira. 2a ed. 2021.
- ALVES, J.J.P.; DE LIMA, C.C.; SANTOS, D.B.; BEZERRA, P.D.F. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e o cuidado da saúde primária: Um estudo de Caso da comunidade rural de Mendes, São José de Mipibu/RN. **Carpe Diem: Revista Cultural e Científica do UNIFACEX**, v.13, n.1, p.136-156, 2015.
- ANTONIO, G.D.; TESSER, C.D.; MORETTI-PIRES, R.O. Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária. **Interface- Comunicação, Saúde, Educação**, v.17, n.46, p.615-633, 2013. DOI: 10.1590/S1414-32832013005000014.
- BADKE, M.R.; WICKERT, D.C.; OLIVEIRA G.; SILVA, J.L.; LIMA, H.F.; SCHIMITH, M.D.; SILVA, L.M.C.; COGO, S.B. Construção e implementação de um horto medicinal: um projeto de extensão universitária. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v.32, 2019. DOI: 10.5020/18061230.2019.9384.
- BATISTA, L.M.; VALENÇA, A.M.G. A fitoterapia no âmbito da atenção básica no SUS: realidades e perspectivas. **Pesquisa brasileira em Odontopediatria e Clínica integrada**, v.12, n.2, p.293-296, 2012.
- BRASIL. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Brasília, 2006a.
- BRASIL. Ministério da saúde, Decreto presidencial n.5.813, de 22 de junho de 2006, **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília, 2006b.
- BRASIL. Portaria n. 3.862, de 5 de dezembro de 2018. Aprova o repasse dos recursos de investimento e custeio, em parcela única, para os Municípios selecionados pelo Edital SCTIE/MS nº 1/2018. Diário Oficial da união. 07 dez 2018. edição: 235; Seção:1 p.103, 2018.
- BOCHNER, R.; FISZON, J.T.; ASSIS, M.A.; AVELAR, K.E.S. (2012). Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 3, p. 537-547, 2012. DOI: 10.1590/S1516- 05722012000300017.
- CALBINO, D.; BORGES, I.; ANDRADE, L.; ABREU, C.; GONÇALVES, F. Avanços e desafios das hortas comunitárias urbanas de base agroecológica: uma análise do município de Sete Lagoas. **Colóquio- Revista do Desenvolvimento Regional**, v.14, n.2, p.59-80, 2017. DOI: 10.26767/coloquio.v14i2.718
- CAMILLO, F.C. **Lippia alba (Mill.) N.E. Br. ex Britton & P. Wilson uma espécie nativa promissora para a introdução em programas nacionais de plantas medicinais e fitoterápicos**. 2016. Monografia (Especialização). FIOCRUZ. Rio de Janeiro.
- CASTRO, M.R.; FIGUEREDO, F.F. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v.15, n.31, p.56-70, 2019. DOI: 10.14393/Hygeia153146605
- CINTRA, S.A.M. **Implantação e uso de horta medicinal na escola**. 2018. 35.p. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, 2018.
- CORRÊA, A.D. **Plantas medicinais: do cultivo a terapêutica**. Petrópolis, RJ: Vozes, 1998. p.80-82,105-106.
- CUNHA, G.S.; NOGUEIRA, J.C.M. **Implantação de um Programa de Fitoterapia no Município de Chapadão do Céu Buscando Resgatar o Uso Popular de Plantas Medicinais**. Chapadão do Céu-GO, Brasil. [Internet]. 2008. Disponível em: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_788_arquivo10.pdf. Acesso em: 9 out 2020.
- DAUSSY, M.F.S. Implantação de hortas comunitárias nas Unidades Básicas de Saúde de Florianópolis, SC, Brasil. **Cadernos de Agroecologia**, v.13, n.1, 2018.
- FEIJÓ, A. M. et al. Plantas medicinais utilizadas por idosos com diagnóstico de Diabetes mellitus no tratamento dos sintomas da doença. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, p. 50-56, 2012. DOI: 10.1590/S1516-05722012000100008.
- FERREIRA, A. C. C., FREIRE, J. O., FERREIRA, A. M. D. S., SILVA, M. C. A., SILVA, M. A. D., SILVA, G. A. D; REIS, T. M. Uso de plantas medicinais pela população de Alfenas, Minas Gerais, Brasil. **Revista Fitos**, v. 16, n. 1, p. 29-38, 2020. DOI: 10.32712/2446-4775.2022.1122.

FREITAS, H.R.; GONÇALVES-GERVÁSIO, R.D.C.R.; MARINHO, C.M.; FONSECA, A.S.S.; QUIRINO, A.K.R.; XAVIER, K.M.M.D.S. ET AL Horta escolar agroecológica como instrumento de educação ambiental e alimentar na Creche Municipal Dr. Washington Barros-Petrolina/PE. **Extramuros- Revista de Extensão da Univasf**, v.1, n.1, 2013.

FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. F. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014. DOI: 10.1590/S1516-05722014000200020.

GONÇALO, M.I.P.; DE SOUSA, A.; ANDRADE, J.C. Programa de extensão horto didático. **Corixo- Revista de Extensão Universitária**, n.7, 2017.

GRANDI, T.S.M. Tratado das plantas medicinais: mineiras, nativas e cultivadas. **Adaequatio Estúdio**, 1.ed, p.1076-1077, 2014.

HARAGUCHI, L.M.M.; CARVALHO, O.D. Plantas Mediciniais: do curso de plantas medicinais. **Divisão Técnica Escola Municipal de Jardinagem**. São Paulo. 2010.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados demográficos da cidade de Campos dos Goytacazes. Censo demográfico, 2011. Disponível em: <https://ibge.gov.br/brasil/rj/campos-dos-goytacazes/panorama>.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados demográficos da cidade de Alfenas. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/alfenas.html>. Acesso em: 12 jan. 2020.

LEITE, I.A.; DE MORAIS, A.M.; DO Ó, K.D.S.; CARNEIRO, R.G.; LEITE, C.A. A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinharas, Paraíba, Brasil. **Revista Biodiversidade**, v.14, n.1, p.22-30, 2015.

LÚCIO, C.B. **Uso de plantas medicinais com atividade no controle de hipertensão arterial**. 2017. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Centro Universitário FAEMA, Ariquemes, 2017.

MACANHAN, G. M., & MORITZ, C. M. F. Composição química, atividade antimicrobiana e aplicações em alimentos do óleo essencial de Mentha sp. **Open Science Research I**, v. 1, c. 50, p. 600-616, 2022. DOI: 10.37885/220107481.

MICHELLON, E.; SIMON, J.M.; BARROS, A.I.F.; CEZAR, V.D.C.; ROSA, J.D.S; PEREIRA, W.F. Cultivo e utilização

de plantas medicinais pelos produtores da Horta Comunitária Moradia Atenas-Maringá PR. **Cadernos de Agroecologia**, v.13, n.1, 2018.

OLIVEIRA, A.C.N.; SANTOS, E.V.M. A importância da agricultura urbana: um estudo sobre o programa Eco Hortas Comunitárias no município de Campos dos Goytacazes – RJ. **Revista Cerrados (Unimontes)**, v.16, n.2, 2018. DOI: 10.22238/rc24482692201816025168.

PEREIRA, N.; DAVID, M.; PASA, M. Farmácia Viva. **Múltiplos Olhares sobre a Biodiversidade**, v. 5, p. 491-513, 2017. DOI: 10.29142/MOSB5-28.

RODRIGUES, H.G.; MEIRELES, C.G.; LIMA, J.T.S.; TOLEDO, G.P.; CARDOSO, J.L.; GOMES, S.L. Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011. DOI: 10.1590/S1516-05722011000300016.

RODRIGUES, M.L.F.; MELLO, M.G. Acesso através da análise de redes sociais à fitoterapia na saúde básica. Redes. **Revista Hispana para el Análisis de Redes Sociales**, v. 30, n. 2, p. 244-253, 2019. DOI: 10.5565/REV/REDES.820.

ROSA, C.D.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v.16, n.1, p.311-318, 2011. DOI: 10.1590/S1413-81232011000100033.

SANTOS, L.S.; NASCIMENTO, A.P.B.; FRANCOS, M.S.; RÉGIS, M.M. Agricultura urbana. **Atena Editora**. 1 ed., p. 1-17, 2019. DOI: 10.22533/at.ed.5761927051.

SANTOS, R.L.; GUIMARAES, G.P.; NOBRE, M.S.D.C.; PORTELA, A.D.S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, n.4, p.486-549, 2011. DOI: 10.1590/S1516-05722011000400014.

SILVA, R.C.; SANTAN, A.D.; SANTOS, A.A.P.; Plantas medicinais utilizadas na saúde da mulher. **Dialógos e Ciências**, n. 32, p. 243-246, 2012.

SILVEIRA, A.S.; SANTOS, A.F.; SANTOS, I.J.; SILVA, M.Â.A.; BEZERRA, R. Horto Medicinal. **Revise- Revista Integrativa em Inovações Tecnológicas nas Ciências da Saúde**, v.3, n.0, 2021. DOI: 10.46635/revise.v3i00.1496.

STAVSKI, F.F. **Plantas medicinais na escola: diálogo entre o conhecimento científico e o popular**. 2018. Monografia (Graduação). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dois Vizinhos.



SUBIRES, A.C.; ALMEIDA, L.R.S.; VERDE, D.C.A.L.; FREITAS, H.R.; GONÇALVES-GERVÁSIO, R.D.C.R.; OLIVEIRA, E. Sistematização do manejo agroecológico de uma horta urbana e comunitária na perspectiva da promoção da segurança alimentar e expansão dos sistemas agroalimentares das cidades. **Cadernos de Agroecologia**, v.15, n.2, 2020.

SUMMET, M., SINGH, A.P., SINGH, A.P. A review on pharmacological activities of *Cymbopogon citratus*. **International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis**, v. 9, n. 2, p. 151-157, 2021. DOI: 10.47957/ijpda.v9i2.475.

TOMAZZONI, M.I. **Subsídio para introdução do uso de fitoterápicos na rede básica de saúde do município**

de Cascavel/PR. 2004. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

TORRES, A.C.; PRÉVOT, A.C.; NADOT, S. Small but powerful: The importance of French community gardens for residents. **Landscape and Urban planning**, v.180, p.5-14, 2018. DOI: 10.1016/j.landurbplan.2018.08.

VENDRUSCOLO, G.S.; MENTZ, L.A. Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Iheringia, Série Botânica.**, v. 61, n. 1/2, p. 83-103, 2006.

Adesão à varfarina em pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação do Brasil

Warfarin adherence in Brazil anticoagulation clinics

Jessica Alves de Araújo¹, Gustavo Chaves de Souza²; Izabella Fernanda Bastos Siqueira²; Leandro Pinheiro Cintra^{2*}; Josiane Moreira da Costa²

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:** Leandro Pinheiro Cintra. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-0146>. Rua João Luiz, 60/601, Bairro São José, Belo Horizonte, MG, CEP 31.275-160. E-mail: lpcintra@gmail.com.

Citar: ARAÚJO, J.A.; SOUZA, G.C.; SIQUEIRA, I.F.B.; CINTRA, L.P.; COSTA, J.M. Adesão à varfarina em pacientes atendidos em clínicas de anticoagulação do Brasil. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 1, p.11- 23, 2023. DOI: 10.29327/226760.5.1-2

Data de Submissão: 25/07/2022; Data do Aceite: 11/10/2022

RESUMO

A varfarina é um dos anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica para tratamento do tromboembolismo venoso, fibrilação atrial (FA), próteses valvares metálicas e outras condições de risco embólico. Possui janela terapêutica estreita, interações com medicamentos e alimentos e alta variabilidade na resposta terapêutica individual. O estudo tem como objetivo identificar relatos de problemas de adesão à varfarina em pacientes de duas clínicas de anticoagulação (CA). Trata-se de um estudo transversal em que foram incluídos pacientes atendidos em duas CA localizadas em dois hospitais na região metropolitana de Belo Horizonte (denominados Hospital A e Hospital B), entre junho e dezembro de 2018, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, que faziam uso crônico de varfarina por no mínimo 6 meses. No Hospital A foram avaliados pacientes, com idade mediana de 66 anos, sendo 50,4% do sexo feminino e 49,6% do masculino. No Hospital B, a mediana de idade foi 65 anos, sendo a maioria do sexo feminino (67,6%). No Hospital A os pacientes com adesão a varfarina foram 119 (90,8%), e no Hospital B, foram 86 (71,1%) pacientes com adesão a varfarina. Nos pacientes, com ou sem adesão ao tratamento, observou-se valores de TTR (*Time in Therapeutic Range*) abaixo de 60%. Com o estudo foi possível identificar baixa frequência de relatos de não adesão ao tratamento com varfarina nos dois ambulatorios. A medida de adesão ao tratamento é um importante indicador da efetividade dos serviços de saúde e o estudo reforça a importância de se aplicar estratégias para melhorar a qualidade da terapia com a varfarina.

Palavras-chave: Varfarina; Adesão à Medicação; Anticoagulantes.

ABSTRACT

Warfarin is one of the most used oral anticoagulants in clinical practice for the treatment of venous thromboembolism, atrial fibrillation, metallic prosthetic valves and other embolic risk conditions. It has a narrow therapeutic window, drug and food interactions, and high variability in individual therapeutic response. The study aims to identify reports of warfarin adherence problems in patients from two anticoagulation outpatient clinics. This is a cross-sectional study in which patients treated at two ACs located in two hospitals in the metropolitan region of Belo Horizonte (named Hospital A and Hospital B) were included, between June and December 2018, aged over 18 years, of both sexes, who had chronic use of warfarin for at least 6 months. At Hospital A, patients were evaluated, with a median age of 66 years, 50.4% female and 49.6% male. At the Hospital B, the median age was 65 years, with the majority being female (67.6%). In Hospital A, patients adhered to warfarin were 119 (90.8%), and in Hospital B, there were 86 (71.1%) patients adhering to warfarin. In patients

with or without adherence to treatment, TTR (*Time in Therapeutic Range*) values below 60% were observed. It was possible to identify a low frequency of reports of non-adherence to warfarin treatment in the two outpatient clinics. The measure of adherence to treatment is important, it is one of the indicators of the effectiveness of health services and the study reinforces the importance of applying strategies to improve the quality of therapy with warfarin.

Keywords: Warfarin; Medication Adherence; Anticoagulants.

INTRODUÇÃO

A varfarina é um dos anticoagulantes orais mais utilizados na prática clínica para tratamento e profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com fibrilação atrial, próteses valvares metálicas e outras condições de risco embólico. Esse medicamento caracteriza-se como um medicamento da classe dos anticoagulantes orais cumarínicos (COLET et al., 2017). Apresenta um efeito anticoagulante por inibir a etapa de γ -carboxilação, dependente da vitamina K, dos fatores de coagulação II, VII, IX e X e proteínas C e S (WITTKOWSKY, 2004; GOODMAM, 2012). A absorção da varfarina, sua farmacocinética e sua farmacodinâmica podem ser influenciadas por fatores genéticos e ambientais, como por exemplo, a alimentação e a interação com medicações que podem tanto aumentar quanto diminuir o efeito anticoagulante (WITTKOWSKY, 2004; GOODMAM, 2012; RANG et al., 2016).

Além dos inúmeros fatores não-genéticos e genéticos, a varfarina apresenta a janela terapêutica estreita sendo necessária a monitorização laboratorial recorrente para uma ação farmacológica, que é realizada através da Razão Normalizada Internacional (RNI), cujo valor indica a necessidade ou não de ajuste da dosagem do anticoagulante, para ter uma terapia efetiva e segura. (WITTKOWSKY, 2004).

A estabilidade da anticoagulação está relacionada à adesão, bem como vários outros fatores, como

idade, sexo, comorbidade, ingestão de vitamina K entre outros (ROLLS et al., 2017; READING et al., 2019). O TTR (do inglês *Time in Therapeutic Range*) é o meio utilizado para avaliar a qualidade do controle da anticoagulação em longo prazo, o qual pode ser influenciado por aspectos cognitivos, conhecimento do paciente sobre a terapia com a varfarina, suporte social, qualidade e acessibilidade e adesão ao tratamento (VIANA, 2020; SILVA et al., 2020).

Adesão à terapêutica ocorre quando o paciente segue a orientação do profissional de saúde no que tange ao uso correto da medicação, dieta adequada, mudança no estilo de vida e aderência a comportamentos protetores à saúde (OLIVEIRA et al. 2019). Pacientes com não adesão aos medicamentos, demonstram indicadores de saúde ruins, como baixo status socioeconômico, alfabetização inadequada em saúde (READING et al., 2019).

A não adesão ao tratamento médico compromete o sucesso terapêutico e aumenta a mortalidade do paciente. São inúmeros os fatores que contribuem para a baixa adesão à medicação (BROWN et al., 2011). A OMS classifica esses fatores em 5 categorias: fatores socioeconômicos, fatores associados à equipe de saúde e ao sistema em vigor, fatores relacionados à doença, fatores relacionados à terapia e fatores relacionados ao paciente. Como as barreiras para a adesão à medicação são complexas e variadas, as soluções para melhorar a adesão devem ser multifatoriais (DANTAS, 2020; BROWN et al., 2011).

A segurança e eficácia do tratamento com anticoagulante dependem da compreensão da terapêutica pelo paciente, por essa razão a educação em saúde é essencial para uma terapia segura, assim a utilização de ferramentas educacionais é importante para o paciente obter uma compreensão sobre a varfarina e a terapia anticoagulante, resultando em uma melhor adesão (MAVRI et al., 2015; HEINRICH et al., 2019). A satisfação do paciente com o tratamento também deve ser considerada como uma das causas que interferem na adesão ao tratamento. A carga com o regime de tratamento pode afetar a satisfação do paciente (OKUMURA et al., 2018).

Outro aspecto importante a ser considerado é o cuidador, pacientes principalmente idosos que perdem sua autonomia, devido aos déficits cognitivo e fisiológico, necessitam de outra pessoa para realização das atividades diárias e cumprimento da terapêutica (KARSCH, 2003; CINTRA et al., 2010). Considerando o uso da varfarina em diversas indicações clínicas e que, mesmo com acompanhamento ambulatorial, alguns pacientes não atingem níveis terapêuticos da RNI, é importante explorar os fatores que podem estar relacionados à adesão, consequentemente ao controle inadequado da anticoagulação. Nesse sentido, o estudo tem como objetivo descrever relatos de não adesão ou adesão à varfarina em pacientes em duas clínicas de anticoagulação (CA) do Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, que faz parte do projeto de doutorado intitulado "Implantação de intervenção educacional em pacientes com controle inadequado de anticoagulação oral com antagonista de vitamina K atendidos em dois hospitais de ensino", desenvolvido na Universidade Federal de Minas Gerais. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética, sob parecer de número CAAE 65928316.3.0000.5149.

Local do estudo

Trata-se de duas clínicas de anticoagulação, localizadas em hospitais públicos da Região Metropolitana de Belo Horizonte, integrados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os hospitais realizam atividades nos campos assistenciais, ensino e pesquisa, sendo eles denominados neste estudo como "Hospital A" e "Hospital B".

O Hospital A oferece atendimento de urgência e emergência clínica e seu ambulatório conta com pacientes egressos da instituição e em uso de varfarina. O Hospital B é considerado referência na atenção a pacientes com patologias de média e alta complexidade. O atendimento de anticoagulação ambulatorial oferece assistência a cardiopatas.

Em ambas CA, o atendimento é realizado por equipes multiprofissionais compostas por médico, farmacêuticos e enfermeiro. O atual fluxo se inicia com a realização do exame de RNI e, após o resultado, o paciente é submetido à avaliação clínica, ajustes de dose, se necessário, e orientações profissionais. A frequência da realização dos exames de RNI e necessidade do ajuste de dose do anticoagulante são baseadas em protocolos institucionais, sendo que as duas instituições utilizam o mesmo protocolo.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram: pacientes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, que faziam uso crônico de varfarina por no mínimo 6 meses, que foram atendidos nos CA em estudo no período entre julho a dezembro de 2018, e continuavam em acompanhamento ambulatorial entre julho a dezembro de 2019. Pacientes com comprometimentos cognitivos não foram excluídos do estudo.

Critérios de exclusão

O critério de exclusão utilizado no estudo foi pacientes com menos de 6 meses de acompanhamento.

Cálculo amostral

A escolha do tamanho da amostra baseou-se no cálculo amostral do ensaio clínico no qual o presente estudo está inserido. Para o cálculo, estabeleceu-se um número mínimo de 73 participantes por ambulatório.

Variáveis do estudo

As variáveis se referem aos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, como sexo, idade, etnia, município de residência, renda, escolaridade, leitura, histórico de AVC, uso de bebidas alcoólicas, tabagismo, cuidador, problemas de adesão e TTR, além do teste de avaliação da função cognitiva Mini Exame do Estado Mental (Minimental).

Coleta e análise dos dados

Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuário e de questionário aplicado durante o tempo de espera para o atendimento.

Pacientes atendidos nas duas CA entre agosto e dezembro de 2018, com baixos valores de TTR ($\leq 60\%$) e em acompanhamento ambulatorial entre agosto a dezembro de 2019, foram aleatorizados e captados durante o comparecimento para as consultas no período entre janeiro e março de 2020.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes. Foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, etnia, escolaridade, renda, município de residência, analfabetismo) e clínicos (histórico de AVC, uso de bebidas alcoólicas, tabagismo, cuidador, adesão, MINIMENTAL, RNI). A partir dos valores da RNI, foi calculado o TTR de cada paciente, para o cálculo do TTR utilizou-se o método

de Rosendaal, que envolve a interpolação linear dos resultados de RNI (ROSENDAAL et al., 1993). O TTR é expresso em porcentagem, sendo necessário o mínimo de duas mensurações da RNI. Para os participantes que tiveram intervalos de avaliação do RNI maior que 56 dias, foram usados valores de RNI para calcular o TTR para os intervalos válidos e, em seguida, usamos cada valor de TTR separado para cálculo do TTR final. Ressalta-se que os pacientes inseridos no estudo tiveram um novo TTR calculado, correspondente ao período entre agosto e dezembro de 2019, sendo então classificados em paciente com TTR adequado ($>60\%$) e inadequado ($\leq 60\%$).

Classificação dos participantes como “com adesão” e “sem adesão”

Nos prontuários informatizados das CA em estudo, em cada consulta ambulatorial, os pacientes são classificados conforme o relato de problemas de adesão. Para isso, os profissionais questionavam os pacientes sobre o modo de utilização da varfarina e confirmavam se o relato do paciente (dose, frequência e horário) coincidiam com o registrado na indicação de uso do atendimento anterior. No período de estudo, os pacientes com ao menos um registro de não adesão nos atendimentos ambulatoriais foram classificados como não adesão, sendo aqueles sem registros de problema de adesão classificados no grupo “não adesão”. Esses registros foram identificados por meio de geração de relatório informatizado dos registros no prontuário eletrônico realizados no período.

Os pacientes foram subdivididos nos grupos com adesão e sem adesão, sendo as características sociodemográficas e clínicas descritas para cada grupo. O banco de dados foi construído no programa Microsoft Excel. Para o cálculo do TTR e registro de ocorrência de adesão considerou-se os registros em prontuários eletrônicos realizados no período entre julho e dezembro de 2018.

RESULTADOS

Foram incluídos 131 pacientes no ambulatório do Hospital A e 121 indivíduos do Hospital B. Desses, foi possível obter informações sobre adesão de 131 participantes acompanhados na clínica de anticoagulação do Hospital A, e 116 pacientes que realizavam acompanhamento ambulatorial no Hospital B.

A Tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes em estudo.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes atendidos nos CA do Hospital A e B.

Tabela 1					
Variáveis	Hospital A (n=131)	Hospital B (n=121)	Variáveis	Hospital A (n=131)	Hospital B (n=121)
Idade mediana	65	68	Saber ler		
Sexo n (%)			Não	22 (16,8)	14 (11,6)
Feminino	66 (50,4)	82 (67,8)	Sim	109 (83,2)	106 (87,6)
Masculino	65 (49,6)	39 (32,2)	Não informado	0 (0,0)	1 (0,8)
Município de residência n (%)			Escolaridade em anos		
Belo Horizonte	105 (80,2)	59 (48,8)	0 anos	18 (13,7)	13 (10,7)
Região metropolitana	23 (17,6)	46 (38,0)	1-7 anos	82 (62,6)	72 (59,5)
Interior de Minas Gerais	3 (2,3)	16 (13,2)	8 anos	16 (12,2)	9 (7,4)
Cor da pele (autodeclarada) n (%)			9-10 anos	3 (2,3)	1 (0,8)
Branco	33 (25,2)	34 (28,1)	11 anos	11 (8,4)	21 (17,4)
Não Branco	97 (74,0)	87 (71,9)	12-14 anos	0 (0,0)	2 (1,7)
Não informado	1 (0,76)	0 (0,0)	15 anos	1 (0,8)	3 (2,5)
Grau de escolaridade n(%)			Número de pessoas que reside na mesma casa		
Ensino Fundamental incompleto	82 (62,6)	71 (58,7)	0	0 (0,0)	1 (0,8)
Ensino Fundamental completo	16 (12,2)	10 (8,3)	1	24 (18,3)	19 (15,7)
Ensino Médio Incompleto	3 (2,3)	2 (1,7)	2	48 (36,6)	38 (31,4)
Ensino Médio completo	11 (8,4)	21 (17,4)	3	27 (20,6)	30 (24,8)
Graduação ou Pós-graduação incompleta/ completa	1(0,8)	4(3,3)	4	19 (14,5)	13 (10,7)
			5	8 (6,1)	11 (9,1)
			6 a 9	4 (3,1)	9 (7,4)
			Não informado	1 (0,8)	0 (0,0)

Variáveis	Hospital A (n=131)	Hospital B (n=121)
Cuidador		
Não	119 (90,8)	112 (92,6)
Sim	12 (9,2)	8 (6,6)
Não Informado	0 (0,0)	1 (0,8)
Renda Mensal familiar (reais)		
Menos de 1 salário-mínimo	6 (4,6)	4 (3,3)
Entre 1 e 2 salário-mínimo	99 (75,6)	84 (69,4)
Entre 2,1 e 5 salário-mínimo	22 (16,8)	29 (24,0)
Acima de 5 salário-mínimo	3 (2,3)	3 (2,5)
Não informado	1 (0,8)	1 (0,8)
Uso de bebidas alcoólicas		
Não	107 (81,7)	104 (86,0)
Sim	24 (18,3)	17 (14,0)
Histórico de AVC		
Não	96 (73,3)	81 (66,9)
Sim	34 (26,0)	39 (32,2)
Não informado	1 (0,8)	1 (0,8)

Variáveis	Hospital A (n=131)	Hospital B (n=121)
Função cognitiva (MINIMENTAL)		
> 27 pontos	35 (26,7)	20 (16,5)
Entre 25 a 27 pontos	18 (13,7)	29 (24)
≤ 24 pontos	64 (48,9)	64 (52,9)
≤ 17 pontos (com menos de 4 anos de escolaridade)	14 (10,7)	7 (5,8)
Não informado	0 (0,0)	1 (0,8)
Ajuda para administração da varfarina		
Não	108 (82,4)	110 (90,9)
Sim	23 (17,6)	10 (8,3)
Não informado	0 (0,0)	1 (0,8)
Ajuda para administração dos demais medicamentos		
Não	110 (84,0)	107 (88,4)
Sim	21 (16,0)	14 (11,6)
Relatos de problemas de adesão a varfarina		
Não	119 (90,8)	86 (71,1)
Sim	12 (9,2)	30 (24,8)
Não informado	0 (0,0)	5 (4,1)
TTR		
≤ a 60%	87 (66,4)	94 (77,7)
> 60%	44 (33,6)	26 (21,5)
Dados não encontrado	0 (0,0)	1 (0,8)

A tabela 2 visa demonstrar os dados sociodemográficos dos pacientes com e sem adesão ao tratamento MINIMENTAL.

Tabela 2: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes atendidos nos CA do Hospital A e B com adesão e com não adesão ao tratamento com varfarina.

Tabela 2				
Variáveis	Hospital A (sem adesão) n=12 (%)	Hospital B (sem adesão) n=30 (%)	Hospital A (com adesão) n=119 (%)	Hospital B (com adesão) n=86 (%)
Sexo n(%)				
Feminino	9 (75)	18 (60)	62 (52,1)	59 (68,6)
Masculino	3(25)	12 (40)	57 (47,9)	27 (31,4)
Município de residência n (%)				
Belo Horizonte	12 (100)	15 (50)	93 (78,2)	42 (48,8)
Região metropolitana	0	12 (40)	23 (19,3)	31 (36,0)
Interior de Minas Gerais	0	3 (10)	3 (2,5)	13 (15,1)
Cor da pele (autodeclarada) n (%)				
Branco	4 (33,3)	11 (36,7)	29 (24,4)	21 (24,4)
Não Branco	8 (66,7)	19 (63,3)	89 (74,8)	65 (75,6)
Não Informado	0	0	1 (0,8)	0
Grau de escolaridade n (%)				
Nunca estudou	2 (16,7)	1 (3,3)	16 (13,4)	11 (12,8)
Ensino Fundamental incompleto	10 (83,3)	18 (60)	72 (60,5)	50 (58,1)
Ensino Fundamental completo	0	1 (3,3)	16 (13,4)	9 (10,5)
Ensino Médio Incompleto	0	1 (3,3)	3 (2,5)	1 (1,2)
Ensino Médio completo	0	7 (23,3)	11 (9,2)	13 (15,1)
Graduação completa/Pós-graduação completa	0	2 (6,8)	1 (0,8)	2 (2,3)
Renda Mensal familiar (reais)				
< 1 salário-mínimo	0	0	6 (5,0)	4 (4,7)
1 a 2 salários-mínimo	11 (91,7)	17 (56,7)	88 (73,9)	63 (73,3)
2,1 a 5 salários-mínimo	1 (8,3)	12 (40)	21 (17,6)	16 (18,6)
> 5 salários-mínimo	0	1 (3,3)	3 (2,5)	2 (2,3)
Não informado	0	0	1 (0,8)	1 (1,2)

Variáveis	Hospital A (sem adesão) n=12 (%)	Hospital B (sem adesão) n=30 (%)	Hospital A (com adesão) n=119 (%)	Hospital B (com adesão) n=86 (%)
Uso de bebidas alcoólicas				
Não	10 (83,3)	24 (80)	97 (81,5)	76 (88,4)
Sim	2 (16,7)	6 (20)	22 (18,5)	10 (11,6)
Tabagismo n (%)				
Não	11 (91,7)	28 (93,3)	106 (89,1)	83 (96,5)
Sim	1 (8,3)	2 (6,7)	13 (10,9)	3 (3,5)
Ajuda para administração da varfarina				
Não	9 (75)	30 (100)	99 (83,2)	76 (88,4)
Sim	3 (25)	0	20 (16,8)	9 (10,5)
Não informado	0	0	0	1 (1,2)
Ajuda para administração dos demais medicamentos				
Não	10 (83,3)	29 (96,7)	100 (84,0)	74 (86)
Sim	2 (16,7)	1 (3,3)	19 (16,0)	12 (14)
Saber ler				
Não	2 (16,7)	1 (3,3)	20 (16,8)	12 (14)
Sim	10 (83,3)	29 (96,7)	99 (83,2)	73 (85)
Não informado	0	0	0	1 (1,2)
Histórico de AVE				
Não	9 (75)	21 (70)	87 (73,1)	55 (64)
Sim	3 (25)	9 (30)	31 (26,1)	30 (34,9)
Não informado	0	0	1 (0,8)	1 (1,2)
Cuidador				
Não	8 (66,7)	30 (100)	111 (93,3)	77 (89,5)
Sim	4 (33,3)	0	8 (6,7)	8 (9,3)
Não informado	0	0	0	1 (1,2)
TTR				
≤ a 60%	9(75)	25 (83,3)	78 (65,5)	64 (74,4)
> 60%	3 (25)	5 (16,7)	41 (34,5)	21 (24,4)
Não informado	0	0	0	1 (1,2)

AVE: acidente vasculare encefálico.

De acordo com os dados da tabela 2, os pacientes com adesão apresentaram características sociodemográficas e clínicas semelhantes aos pacientes sem adesão. De acordo com Odds ratio, ser paciente do Hospital A está associado a uma chance 72% menor de ter registro de não adesão, quando comparado a ser do grupo de pacientes Hospital B.

DISCUSSÃO

No presente estudo foram descritas as características dos pacientes de dois CA em função dos relatos de não adesão. Sabe-se que a adesão é um dos fatores determinantes para o sucesso no tratamento medicamentoso. Segundo BROWN et al. (2011), a adesão é um fator chave associado à eficácia de todas as terapias farmacológicas, mas é particularmente crítica para medicamentos prescritos para condições crônicas.

Na presente pesquisa, o Hospital B apresentou maior número de participantes do sexo feminino, e no Hospital A houve um número similar de pacientes do sexo masculino e feminino. Há vários outros estudos que também identificaram características sociodemográficas de pacientes anticoagulados. Outros estudos, como o de CARVALHO et al. (2013) e REMIGIO et al. (2018), apontam um maior número de participantes mulheres, porém a pesquisa de PROCHASCKA et al. (2017) obteve um número maior de participantes do sexo masculino. Apesar da prevalência da FA ser maior no sexo masculino, as mulheres têm maior sobrevivência. Além disso, conforme MAGALHÃES et al. (2016), fenômenos tromboembólicos são mais frequentes em pacientes do sexo feminino.

Quanto à idade, a mediana foi de 65 anos (Hospital A) e 68 anos (Hospital B), variando 36 a 82 anos (Hospital A) e 37 a 84 anos (Hospital B), sendo maior o número de participantes na faixa etária acima de 60 anos. Tais resultados vão ao encontro dos dados obtidos nos estudos de CARVALHO et al. (2013), MAGON et

al. (2020) e REMIGIO et al. (2018). E ainda de forma semelhante a outros estudos brasileiros (FIGUEIRÊDO et al., 2017; ALMEIDA et al., 2011), observou-se baixa escolaridade entre os participantes, independente de terem adesão ou não adesão.

A escolaridade também é um fator importante na interpretação do teste MINIMENTAL, cujo objetivo é avaliar a função cognitiva. O MINIMENTAL é usado como instrumento de rastreamento e não como teste diagnóstico. Nesse teste, a pontuação acima de 27 indica função cognitiva normal e são considerados com demência os pacientes com pontuação menor ou igual a 24. Porém, em caso de menos de 4 anos de escolaridade, o ponto de corte passa de 24 para 17 para classificação de demência (BVS, 2020). Dentre os participantes do presente estudo, 48,9% do Hospital A e 52,9% do Hospital B obtiveram pontuação igual ou menor a 24. De acordo com MICHAEL et al. (2014), existem evidências de que a função cognitiva pode influenciar o TTR. A disfunção cognitiva é comum em pacientes idosos com fibrilação atrial e está relacionada a uma anticoagulação menos eficaz e a mais eventos vasculares (FLAKER et al., 2010). O risco de demência é maior sem tratamento com anticoagulante oral em pacientes com FA. Isso sugere que o início precoce do tratamento anticoagulante em pacientes com FA pode ser valioso para preservar a função cognitiva (FRIBERG et al., 2018).

Observou-se, também, que a maioria dos pacientes acompanhados nos ambulatórios dos dois hospitais tem adesão, e 9,2% (Hospital A) e 24,8% (Hospital B) são não aderentes ao anticoagulante. Como os dados foram coletados antes da intervenção educacional, a capacitação profissional em relação ao protocolo de atendimento poderia contribuir para uniformização dos registros de problemas de adesão pelos profissionais de ambos os ambulatórios e a intervenção educacional pode contribuir para redução dos problemas de adesão à varfarina no Hospital B.

Classificou-se os pacientes propensos a não apresentarem adesão ao medicamento, em sua maior parte, são do sexo feminino, não brancos, tem renda mensal familiar de um a dois salários-mínimos, tem ensino fundamental incompleto, o tabagismo e o etilismo são baixos. De acordo com READING et al. (2019), pacientes que relataram não adesão aos medicamentos geralmente descrevem piores indicadores de saúde e baixo *status* socioeconômico. Os resultados do presente estudo, entretanto mostrou que as características sociodemográficas dos pacientes sem adesão e com adesão foram semelhantes.

Segundo CINTRA et al. (2010) a dependência aumenta devido aos déficits cognitivo e fisiológico com a idade avançada, mas o que foi observado nos pacientes dos dois ambulatorios, que são idosos em sua maioria, apenas 33,3 % (Hospital A) relataram ter necessidade de um cuidador entre os pacientes com problemas de adesão. A maioria não necessita de auxílio na administração da varfarina e nem dos demais medicamentos. Um dos fatores que têm impacto na autonomia dos pacientes é a presença de sequelas de AVC. De acordo com KARSCH (2003), depois de um ano, os participantes do estudo que foram vítimas do AVC, continuaram incapacitados. Com a perda da autonomia, necessitam de um cuidador. No presente estudo, 25% (Hospital A) e 30% (Hospital B) dos pacientes que tiveram problemas de adesão apresentaram histórico de AVC. A função cognitiva deve ser considerada, por interferir na qualidade da terapia, pois maioria dos idosos tem uma tendência a decair as funções cognitivas e fisiológicas e ter uma dependência de um cuidador, sendo a participação familiar importante para adesão e cumprimento da terapêutica pelos idosos (KARSCH, 2003; CINTRA et al., 2010).

Em ambos os ambulatorios, para a maioria dos participantes, independente do relato de adesão ou não adesão, o TTR se manteve

abaixo de 60%, o que representa controle inadequado da anticoagulação (SILVA et al., 2020). Entretanto, o TTR com valores inadequados não necessariamente significa baixa adesão, pois o TTR pode ser influenciado por fatores genéticos, comorbidade, função cognitiva e entre outros. O TTR é usado para avaliar a qualidade da terapia com a varfarina e a relação risco-benefício da mesma (ROSE et al., 2015; GATEMAN et al., 2017). Segundo BERTOMEU-GONZÁLEZ et al. (2015), o estado de coagulação deve ser monitorado cuidadosamente para garantir eficácia máxima com taxas mínimas de complicações. O TTR é influenciado por diversos fatores entre eles, a adesão ao tratamento. Sendo assim, é fundamental a adesão do paciente ao tratamento para um resultado satisfatório (MICHAEL et al., 2014).

Vários fatores de risco para não adesão podem ser modificáveis, um deles é a alfabetização em saúde inadequada. Estudos indicam correlação entre adesão e conhecimento em saúde e informações sobre a terapia melhoram a qualidade do tratamento de anticoagulação (HEINRICH et al., 2019; READING et al., 2019; ROLLS et al., 2017). De acordo com os dados do presente estudo, os pacientes que apresentaram ou não relatos de problemas de adesão, tem ensino fundamental incompleto. O nível educacional não demonstra relação direta com a qualidade da anticoagulação (HOFMANN, 2016). Estudos sugerem que a alfabetização em saúde e as informações sobre a terapia anticoagulante melhora significativamente o conhecimento sobre a varfarina e melhoram o TTR (MAVRI et al., 2015; HEINRICH et al., 2019). Todavia, apesar da baixa alfabetização em saúde ser associada a um fator de risco psicossocial para a inconstância da terapia do anticoagulante, um estudo em dois hospitais no Brasil demonstrou ausência de associação entre alfabetização inadequada em saúde e TTR (MARTINS et al., 2017).



A varfarina, um anticoagulante frequentemente prescrito para tratamento do tromboembolismo venoso, fibrilação atrial, próteses valvares metálicas e outras condições de risco embólico, tem uma faixa terapêutica estreita e, portanto, requer monitoramento frequente e de longo prazo, comunicação próxima entre pacientes e profissionais de saúde bem como entendimento e satisfação do paciente quanto a terapia (GOODMAN, 2012; WITTKOWSKY, 2004; OKUMURA et al., 2018). No presente estudo, a minoria dos pacientes dos dois ambulatorios relata baixa adesão a varfarina. Porém, em relação ao TTR, o parâmetro para avaliar a qualidade da terapia, os resultados ficam abaixo do desejável. Há vários fatores que interferem na adesão: socioeconômicos, associados à equipe de saúde e ao sistema em vigor, relacionados à doença, relacionados à terapia e relacionados ao paciente. Sendo assim, fatores que interferem na adesão devem ser considerados para uma melhor abordagem clínica e educacional em saúde, buscando desfecho satisfatório da terapêutica (BROWN et al., 2011; READING et al., 2019; ROLLS et al., 2017).

A avaliação da adesão à medicação foi baseada em autorrelato, um método indireto utilizado para aferir à adesão, apresenta vantagens como baixo custo, flexibilidade, proporciona escuta e discussão acerca dos motivos e dificuldades relativas às doses perdidas e possíveis soluções. Todavia, apresenta limitações, os pacientes podem superestimar a adesão afim de não desagradar ou decepcionar os profissionais de saúde, caracterizando o fenômeno da desejabilidade social (POLEJACK et al., 2010). O monitoramento da adesão é importante para identificar precocemente os pacientes em risco de não-adesão, visando intervenções de apoio ao tratamento de acordo com cada caso. Assim, o

acompanhamento por farmacêutico pode resultar em menores custos de cuidados e de eventos adversos relacionados com a anticoagulação e busca por serviços de emergência. (FERREIRA, 2021)

A melhor resposta à adesão dos pacientes da CA do Hospital A quando comparada à CA do Hospital B pode estar associada à menor complexidade clínica dos pacientes do Hospital A. Ressalta-se que a CA do Hospital B é referência no atendimento de pacientes com cardiomiopatia chagásica e alta complexidade clínica, enquanto no Hospital A são atendidos pacientes egressos da cirurgia vascular e unidade AVC. Esse pode ser um fator que explique o resultado do OR, mas que merece melhor investigação em estudos posteriores.

CONCLUSÕES

Com o estudo foi possível identificar baixa frequência de relatos de não adesão ao tratamento com varfarina nos dois ambulatorios e que o Hospital A apresenta um menor percentual de pacientes sem adesão em relação ao Hospital B. Observou-se também que, independentemente do relato de adesão, o TTR se manteve inadequado para a maioria dos participantes em ambos os ambulatorios. Esses dados demonstram a importância de aplicar estratégias para melhorar a qualidade da terapia com a varfarina. Além disso, fatores modificáveis que podem afetar a adesão do paciente ao tratamento com varfarina e, consequentemente, a qualidade da terapia, devem ser identificados para que melhores resultados terapêuticos sejam alcançados. A adesão à terapia resulta em benefícios para a saúde e a qualidade de vida do paciente, como também evita desperdícios dos recursos do sistema de saúde, assim a medida de adesão ao tratamento é importante, é um dos indicadores da efetividade dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERTOMEU.GONZÁLEZ, V. et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. **Clinical cardiology**, v. 38, n. 6, p. 357-364, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.22397>
- BROWN, M.T.; BUSSELL, J.K. Adesão à medicação: QUEM se importa?. In: **Procedimentos da Clínica Mayo**. Elsevier, 2011. p. 304-314.
- BVS Atenção Primária em Saúde. **Mini Exame do Estado Mental (MINIMENTAL)**. Disponível em: <https://aps.bvs.br/apps/calculadoras/?page=11>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- CARVALHO, A.R.S. et al. Oral Anticoagulation: the impact of the therapy in health-related quality of life at six-month follow-up. **Revista Latino- Americana de Enfermagem**, v. 21, n. SPE, p. 105-112, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000700014>
- CINTRA, F.A.; GUARIENTO, M.E.; MIYASAKI, L.A. Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3507-3515, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900025>
- COLET, C.F.; AMADOR, T.A.; HEINECK, I. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de varfarina: uma revisão da literatura. **Revista Contexto & Saúde**, v. 17, n. 32, p. 134-143, 2017. DOI: 10.21527/2176-7114.2017.32.134-143.
- DANTAS, R.T.S.O.M. **Instrumentos para mensurar a adesão à farmacoterapia – uma revisão integrativa**. Orientador: Camila de Albuquerque Montenegro. Dissertação (Bacharelado em Farmácia), Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2020. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/16032/R%c3%89GIA%20TALINE%20SANTOS%20DE%20LIVEIRA%20MEDEIROS%20DANTAS%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%20c3%81CIA%20CES%202020.pdf?sequence=3&isAllowed=y>. Acesso em: 14 dez. 2022.
- DE QUEIROZ ALMEIDA, G. et al. Análise da qualidade de vida de pacientes em uso crônico de anticoagulante oral: um estudo observacional. **Resultados de Saúde e Qualidade de Vida**, v. 9, n. 1, pág. 91, 2011.
- FERREIRA, T.T.D. et al. Cuidados farmacêuticos em uma unidade de terapia intensiva pediátrica: uma revisão integrativa. **Revista Científica da Saúde**, p. 9-22, 2021.
- FIGUEIRÊDO, T. R. et al. Sociodemographic and clinical profile of patients treated with oral anticoagulants. Fortaleza: **Revista Rene**, 2017. DOI: <https://doi.org/10.15253/2175-6783.2017000600006>
- FLAKER, G.C. et al. Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) Investigators. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 3, n. 3, p. 277-283, 2010.
- FRIBERG, L.; ROSENQVIST, M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. **European Heart Journal**, v. 39, n. 6, p. 453-460, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>
- GATEMAN, D.; TROJNAR, M.E.; AGARWAL, G. Time in therapeutic range: warfarin anticoagulation for atrial fibrillation in a community-based practice. **Canadian Family Physician**, v. 63, n. 10, p. e425-e431, 2017.
- GOODMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- HEINRICH, K. et al. Impact of an electronic medium delivery of warfarin education in a low income, minority outpatient population: a pilot intervention study. **BMC Public Health**, v. 19, n. 1, p. 1050, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7370-4>
- HELIN, T.A. et al. Warfarin dose requirement in patients having severe thrombosis or thrombophilia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 8, p. 1684-1691, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13948>
- HOFMANN, E. et al. Educational level, anticoagulation quality, and clinical outcomes in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study. **Plos One**, v. 11, n. 9, p. e0162108, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162108>
- KARSCH, U.M. Idosos dependentes: famílias e cuidadores. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 861-866, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2003000300019>
- MAGALHÃES, L.P. et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 4, p. 1-22, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20160055>
- MAGON, A. et al. Determinants of health-related quality of life: a cross-sectional investigation in physician-managed anticoagulated patients using vitamin K antagonists.



Health and quality of life outcomes, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01326-y>

MARTINS, M.A.P. et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. **Heart**, v. 103, n. 14, p. 1089-1095, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310699>

MAVRI, A. et al. New educational approach for patients on warfarin improves knowledge and therapy control. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 127, n. 1112, p. 472-476, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0713-y>

MICHAL, M. et al. Relevance of depression for anticoagulation management in a routine medical care setting: results from the Thromb EVAL study program. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 12, n. 12, p. 2024-2033, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12743>

OKUMURA, Y. et al. Patient satisfaction with direct oral anticoagulants and warfarin. **International Heart Journal**, p. 17-649, 2018.

OLIVEIRA, S.H.S. et al. Crenças relacionadas à adesão a dieta de pacientes tratados com anticoagulantes orais. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20190083>

POLEJACK, L.; SEIDL, E.M.F. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 15, supl. 1, p. 1201-1208, 2010.

PROCHASKA, J.H. et al. e-Health-based management of patients receiving oral anticoagulation therapy: results from the observational thromb EVAL study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 15, n. 7, p. 1375-1385, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13727>

RANG, Rang et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier Brasil, 2016.

READING, S.R. et al. Risk factors for medication non-adherence among atrial fibrillation patients. **BMC cardiovascular disorders**, v. 19, n. 1, p. 38, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1019-1>

REMIGIO FIGUEIREDO, T. et al. Adesão farmacológica e conhecimento de pacientes anticoagulados.

Avances en Enfermería, v. 36, n. 2, p. 143-152, 2018. DOI: <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v36n2.62641>

ROLLS, C.A. et al. The relationship between knowledge, health literacy, and adherence among patients taking

oral anticoagulants for stroke thromboprophylaxis in atrial fibrillation. **Cardiovascular therapeutics**, v. 35, n. 6, p. e12304, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12304>

ROSE, A.J. et al. Comparison of the abilities of summary measures of international normalized ratio control to predict clinically relevant bleeding. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 8, n. 5, p. 524- 531, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.115.001768>

ROSENDAAL, F. R. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 70, n. 03, p. 236-239, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651587>

SILVA, P.G.M.B. et al. Terapia de Anticoagulação em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar em Ambiente de Cuidado de Saúde Privado no Brasil: Um Estudo de Mundo Real. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 3, p. 457-466, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.2018007>

VIANA, C.C. et al. **Avaliação da qualidade do controle da anticoagulação oral de acordo com o sexo: revisão sistemática e meta-análise**. Orientador: Maria Auxiliadora Parreiras Martins. 2020. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica), Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/35561>. Acesso em: 14 dez. 2022.

WITTKOWSKY, A.K. et al. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 24, n. 12, p. 1668-1674, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.24.12.1668.52338>

ZORTÉA, V. **Adesão ao tratamento e qualidade de vida em pacientes com fibrilação atrial não valvar em uso de anticoagulante oral direto versus antagonista de vitamina k: revisão sistemática e meta-análise**. 2021. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, Rio Grande do Sul, 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/232468>. Acesso em: 14 dez. 2022.

Perfil de intoxicações em adolescentes por substâncias nocivas no Nordeste do Brasil de 2015 a 2021

Poisoning profile in adolescents by harmful substances in the Northeast of Brazil from 2015 to 2021

Daiane de Moraes Oliveira Lavigne¹; Gabrielle Oliveira Silva¹; Júlia Libarino Pontes Pimentel Santos^{1*}; Rafaela Andrade Correia¹; Tainara Martins dos Santos Andrade¹; Bárbara Simone David Ferreira²

1. Universidade Salvador, Escola de Saúde e Bem-Estar, Salvador, BA, Brasil

2. Universidade Salvador, Departamento de Pediatria, Salvador, BA, Brasil

***Autor correspondente:** Júlia Libarino Pontes Pimentel Santos. ORCID:0000-0003-2098-058X

Endereço: Itaigara, Rua Wanderley Pinho, 604, Salvador, Bahia (BA), Brasil. E-mail: julialibarinopps@gmail.com.

Citar: LAVIGNE, D.M.O.; SILVA, G.O.; SANTOS, J.L.P.P.; CORREIA, R.A.; ANDRADE, T.M.S.; FERREIRA, B.S.D. Perfil de intoxicações em adolescentes por substâncias nocivas no Nordeste do Brasil de 2015 a 2021. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 1, p. 24 - 34, 2023. DOI: 10.29327/226760.5.1-3

Data de Submissão: 28/09/2022; Data do Aceite: 29/11/2022

RESUMO

Objetivos: Analisar o perfil das intoxicações e a sua mortalidade na população adolescente do Nordeste. Metodologia: Trata-se de um estudo ecológico de série temporal, utilizando dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). A população do estudo incluiu indivíduos de 10 a 19 anos de idade, vítimas de envenenamento/intoxicação, da classificação acidental X40-X49 presentes na CID-10 (envenenamento [intoxicação] acidental por exposição a substâncias nocivas) e intencional X60-X69 (lesões autoprovocadas intencionalmente) e residentes no Nordeste no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021. Resultados: O maior número de intoxicações aconteceu em 2019 (incidência 2,59). A categoria com mais intoxicações acidentais (n=105, 31%) foi envenenamento por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (CID10-X44), destacando-se a Bahia (n=67, 66%). Nas intoxicações intencionais, o maior número de internações (n=302, 47%) foi devido aos medicamentos e substâncias biológicas (CID10-X64), sendo liderada pela Bahia com 117 internações, principalmente na faixa etária de 15 a 19 anos. Dentre as intoxicações acidentais, os envenenamentos por exposição a narcóticos e psicodislépticos (CID10-X42) destacou-se na faixa etária entre 15 e 19 anos, principalmente em Pernambuco (5 óbitos e FR=0,6). Para os óbitos por intoxicações intencionais, o maior número (n=100, 47%) foi por envenenamento por pesticidas (CID10-X68). Conclusão: Concluiu-se que as substâncias com maior incidência de intoxicações nos adolescentes do Nordeste, sendo maior número de casos intencionais e, portanto, maior risco de tentativas de suicídio. Dessa forma, traz informações relevantes para estudos futuros e incentiva a maior assistência à saúde desse grupo.

Palavras-chave: Adolescente; Intoxicação; Mortalidade.

ABSTRACT

Objectives: To analyze the profile of intoxication and mortality from those in the adolescent population of the Northeastern Region of Brazil. Methods: This is an ecological time series study, using data from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). The study population included individuals from ages 10-19, victims of poisoning, present at International Classification of Diseases (ICD-10), related with codes X40-X49 and X60-X69 (poisoning [accidental poisoning] by exposure to harmful substance), residents of the Northeast from January 2015 to December 2021. Results:

This study demonstrates that the peak of poisonings occurred in 2019 (incidence 2.59). The substance with most accidental intoxications (n=105, 31%) was poisoning by other drugs and medicines, medicines and unspecified biological substances (CID10-X64), highlighting the state of Bahia (n=67, 66%). In intentional intoxications and poisonings, the highest number of hospitalizations (n=302, 47%), mainly among 15-19 years of age, were due to use of medicines and biological substances (ICD10-X64), being led by Bahia with 117 hospitalizations and RF=0.43. Among accidental intoxications, poisoning by exposure to narcotics and psychodysleptics (ICD10-X42), in the age range of 15-19 years, Pernambuco stood out (5 deaths and RF 0.6). In intentional poisoning deaths, the highest number (n=100, 47%) came from pesticide poisoning (ICD10-X68). Conclusion: This study allowed us to verify the substances with the highest incidence of intoxication among adolescents in the Northeast of Brazil, and to verify the highest number of intentional cases and, therefore, the risk of suicide attempts. Thus, it provides relevant information for future studies and encourages greater health care for this group.

Keywords: Adolescent; Poisoning; Mortality.

INTRODUCTION

Acute intoxications are a clinical consequence of exposure (LOPES; FERNANDES; LUCIO NETO, 2020), ingestion or inhalation of a harmful substance, causing signs, symptoms and deterioration of organs and tissues, which can lead to death (ZAMBOLIN, et al.; 2008). These substances can be found in the environment (air, water, food, plants, poisonous animals, etc.) or isolated (pesticides, medicines, products for industrial use, products for domestic use, etc.) (AMORIM, 2017). Because it is a preventable disease, the prevalence of poisoning in the pediatric population remains a concern (BOCHNER, 2006).

According to Ordinance No. 1061, of May 2020, cases of intoxication are classified as mandatory notification. Brazil has two national systems that contain data on toxic events: the Notifiable Diseases Information System (SINAN) and the National Toxic-Pharmacological Information System (SINITOX). SINAN collects, mainly, information on diseases, injuries and other harmful situations, and public health occurrences of compulsory notification. SINITOX, on the other hand, organizes and makes available information from the network formed by the Information and Toxicological Assistance

Centers (CIATox), present in most states of the country (MAGALHÃES; CALDAS, 2018).

According to the World Health Organization (WHO), accidental and intentional intoxications are causes of health deterioration due to ineffective control and lack of prevention strategies (BOCHNER, 2006). Accidental intoxications are the main causes of care in emergency units, of which children aged 0 to 12 years are the most common group (TAVARES, 2013). The factors that contribute to the occurrence of this type of intoxication are the caregivers' lack of knowledge about the agents' toxicity, lack of attention to risks, lack of supervision and inadequate storage of household products and medicines (AMORIM, 2017). Alternatively, intentional poisonings can happen from the experience of an anguish situation and are often characterized by suicidal attempts, with adolescents being the most vulnerable group (VIEIRA et al, 2007).

Throughout the world, in 2017, there were more than 2 million notifications, and more than half of the number of cases of acute poisoning were reported in children under 13 years of age (MELO, 2022). In Brazil, childhood accidents, including poisoning, are the

main cause of death among the pediatric population, from early childhood to adolescence (TAVARES, 2013), and have been increasing every year (AMORIM et al., 2017). The Northeast Region draws attention because it is the second most populous in the country and the one with the lowest Human Development Index (HDI). Its main economic activities are agriculture and livestock, with a significant occurrence of pesticide poisoning (TEIXEIRA et al, 2014), which represents, among medicines, the highest number of poisonings in the age group of 10 to 19 years. The second most frequent cause in this group was drug addiction intoxication (SINITOX, 2021).

Considering the lack of extensive studies evaluating poisoning in the pediatric population of the Northeast, the present study aims to analyze the profile of poisoning and mortality of people in the population aged between 10 and 19 years, between January 2015 and December 2021. Moreover, it seeks to identify the main substances that cause intoxication, describing their incidence and comparing their mortality and intoxications through the following categories: state, year, age group, and intentional or accidental causes. In this sense, it can serve as an important tool to support actions that aim to promote, prevent and protect the population from these preventable health issues and minimize the emergence of new cases, as well as to adding knowledge for future studies.

METHODOLOGY

The present study is an ecological time series study, using data from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). The study population has as inclusion criteria: individuals aged 10 to 19 years, victims of poisoning, with pathological conditions included in the International Classification of Diseases database (ICD-10), related to codes X40-X49 and X60-X69, living in Northeast Brazil from January 2015 to December 2021. The information in this

research was accessed between June 2021 and April 2022. Individuals whose age and place of residence were unknown were excluded from the study.

The study used a sample of aggregate data, composed of cases of poisoning in adolescents, collected through the Hospital Information System of the Unified Health System (SIH-SUS) and the Mortality System (SIM), in the aforementioned period. The quantitative variables of the study are number of hospitalizations and number of deaths. The qualitative variables are age group, state and year.

Data on hospitalizations were obtained by accessing the item "Health information (TABNET)" in "Epidemiology and morbidity" and selecting the topic "External causes by place of residence - from 2008 on" and "Brazil by region and federative unit". The following categories: age group from 10 to 19 years, the period from 2015 to 2021, one of the two classification causes, accidental (X40-X49) or intentional (X60-X69), and the Northeast Region were selected. The number of deaths was obtained by selecting the topic "Mortality from 1996 to 2019 on the CID-10 database" and then selecting the topics "General mortality" and "Brazil by region and federative unit".

The analysis of the qualitative variables was done by absolute and relative frequency and the quantitative variables were analyzed by calculating the incidence on the Microsoft Excel application. The incidence rate was calculated by the number of new cases divided by the total number of the Brazilian population in this age group multiplied by 104. This study was carried out in accordance with the Code of Medical Ethics and the Declaration of Helsinki. In its elaboration, secondary data were used to investigate questions different from those that were collected, thus eliminating submission to the Ethics Committee in Research on Human Beings. For this purpose, the recommendations of Resolution 510/16 (CONEP - CNS/MS) were implemented.



RESULTS

The presented sample consists of adolescents aged 10 to 19 years residing in the Northeast Region and the results refer to the total of this age group. The population which has been decreasing since 2015, and had registered a total number of 10,053,298 adolescents, in 2021 sums up to a total of 9,036,824 according to the demographic projections of the Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE (Table 1).

Table 1: Study population and incidence of intoxication by year of hospitalization (n=12 months).

Table 1							
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Total Morbidity	160	156	156	217	240	170	178
Population from 10-14	4,822,996	4,750,423	4,685,892	4,618,037	4,545,473	4,452,967	4,362,642
Population from 15-19	5,230,302	5,166,400	5,059,849	4,946,738	4,835,958	4,744,999	4,674,182
Adolescent population	10,053,298	9,916,823	9,745,741	9,564,775	9,381,431	9,197,966	9,036,824
Incidence	1.59	1.57	1.60	2.26	2.55	1.84	1.96

Over the years of the study, the highest number of poisoning cases occurred in 2019, with an incidence of 2.55. The lowest incidence was recorded in 2016 (1.57). Due to the COVID-19 pandemic, the analysis may have been impaired since 2020, thus interfering with the population's access to health and, consequently, with data records (Table 1).

Comparing the total numbers of intoxication from ICD 10-X40 to X49 substances, the highest number of accidental intoxication cases (n=105, 31%) belonged to category X44-intoxication by other drugs and medicines, and medicines and unspecified biological substances. It is observed that the incidence of cases showed a greater difference in the years of 2016, 2017 and 2020, mainly through the population aged between 15 and 19 years old. The results for the year 2016 showed the highest recorded rates (n=29, 28%), while the results for the year 2020 showed the lowest absolute number with only 5 cases. It's been observed that, in 2021, accidental cases did not change significantly. On the other hand, intentional

cases had the highest number of reported cases throughout the study period (Table 2).

When analyzing the occurrences of accidental poisoning by state, Bahia had the highest number recorded in the studied period, with 67 hospitalizations and a relative frequency (RF) of 0.64, followed by Ceará with a RF=0.14. No cases were registered in the state of Alagoas and in Piauí only 1 case was registered over these 5 years and 11 months (Figure1).

Regarding cases of intentional poisoning, the substances from ICD-X60 to X69 were compared and again the highest rate of hospitalizations (n=302, 47%) came from the category of poisoning by other drugs and medicines, and biological substances (ICD 10-X64). The 15-19 age group had the highest incidence in all years, with a progressive increase until 2021, which was the year with the highest number of reported hospitalizations (n=72, 23%). In 2015, the lowest number of cases was recorded (n=21, 6,8%) (Table 2).

Table 2: Cases of accidental poisoning ICD 10-X44 and cases of intentional poisoning ICD 10-X64 in adolescents aged 10-19 years from 2015-2021 – both ICD related to unspecified drugs.

Age Group (years old)		2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
10 to 14	accidental X44	8	14	4	7	9	2	6
	accidental incidence	0.16	0.29	0.09	0.15	0.19	0.04	0.14
	X64 intentional	4	2	8	12	16	13	23
	intentional incidence	0.09	0.04	0.17	0.26	0.35	0.29	0.53
15 to 19	accidental X44	10	15	10	5	8	3	4
	accidental incidence	0.20	0.29	0.20	0.1	0.16	0.11	0.08
	X64 intentional	17	22	20	28	48	45	49
	Intentional Incidence	0.33	0.43	0.40	0.57	0.99	0.95	1.05
Total	accidental X44	18	29	14	12	17	5	10
	accidental incidence	0.17	0.29	0.14	0.12	0.18	0.08	0.11
	X64 intentional	21	24	28	40	64	58	72
	intentional incidence	0.22	0.24	0.29	0.42	0.68	0.63	0.8

When analyzing the cases of intentional poisoning by state in the studied period, Bahia also leads the number of hospitalizations with 125 registered cases and an RF=0.41, followed by Ceará with 82 hospitalizations and an RF=0.27. Only in 2018 did Ceará surpass Bahia, with 13 and 10 cases, respectively. The lowest number of hospitalizations occurred in Rio Grande do Norte, with only 2 cases having been registered (Figure 1).

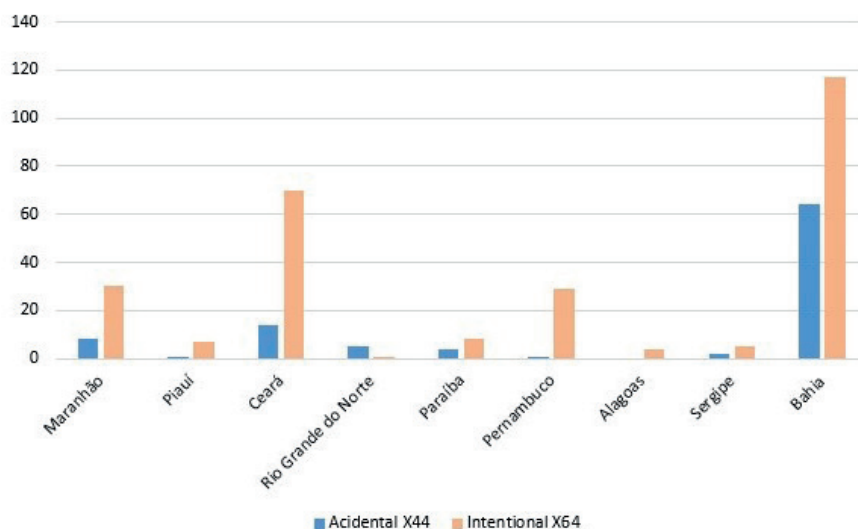


Figure 1. Total number of cases of accidental and intentional poisoning by other drugs and medicines and unspecified medicines in the studied period, per state, in Northeast Brazil.

Regarding poisonings that resulted in death, data were only found up to the year 2019. Through the studied period, the total death tolls up to the reference year was of 211. The overall mortality rate was highest in 2017, with a value of 0.53 (Table 3).

Table 3: General Mortality of 10-19 years old due to intoxication in the Northeast Region.

	2015	2016	2017	2018	2019
Total Population 10-19 years old	10,053,298	9,916,823	9,745,741	9,564,775	9,381,431
number of deaths	48	46	52	36	29
Overall mortality rate	0.48	0.46	0.53	0.38	0.31

Among the causes of accidental intoxication analyzed, the highest number of deaths occurred in the category of intoxication due to exposure to narcotics and psychodysleptics (hallucinogens) classified as CID 10-X42. With 4 cases and a mortality rate of 0.08, the results for 2018 pointed to the most serious scenario, in contrast to 2015, in which no deaths were recorded. There were no deaths in several states. The highest number of deaths was registered in the state of Pernambuco (6 deaths – RF=0.6) (Figure 2).

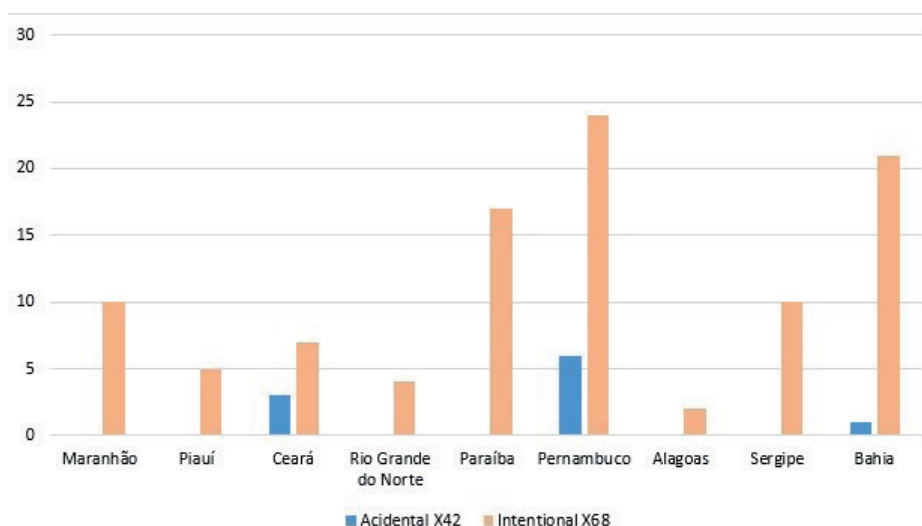


Figure 2. Total number of deaths from accidental and intentional poisoning by narcotics and psychedelics (ICD10-X42) and pesticides (ICD10-X68), during the period studied in Northeast Brazil.

It is worth mentioning that, in terms of the number of deaths due to intentional poisoning, the pesticides category (ICD 10-X68) registered the most relevant numbers. Deaths occurred in both age groups analyzed, with the highest number of records having occurred in the 15-19 age group. The mortality rate was higher in 2015, with a value of 0.5. In 2016 and 2017, the same number of deaths from this cause (n= 23; 23%) were recorded, with a mortality rate of 0.45 (Table 4).

Table 4: Mortality from intentional self-poisoning ICD 10-X68 in adolescents aged 10-19 years from 2015-2019.

Age Group (years old)	2015	2016	2017	2018	2019
10 to 14	4	2	2	1	1
15 to 19 years	22	21	21	15	11
Total	26	23	23	16	12
Mortality rate	0.50	0.45	0.45	0.32	0.25

Data was recorded from the nine states of the Northeast Region, showing deaths from intentional poisoning, with Pernambuco being the state with the highest number of cases (n=24, 24%), and RF=0.24, followed by Bahia (n=21, 21%) with RF=0.21. Alagoas was the state with the lowest recorded mortality (n=2; 2%) over the years analyzed (Figure 2).

DISCUSSION

Poisoning is a worldwide health problem and adolescence is a phase that presents a higher risk of using harmful substances, due to the possibility and desire to live new sensations, emotions and experiences (AMORIM, et al., 2017). Substance use by this group ranges from experimentation with low doses, to the use of hazardous substances in high doses, which can lead to dependence and even death (MSD MANUAL, 2021). It is known that the motivations for use and abuse change with age, but that the risks remain (LOPES et al., 2020), such as the risk of suicidal acts that increases in this age group (SILVA, 2019).

It was observed that the highest number of cases of intoxication was due to the use of medicines, medicines and unspecified substances (ICD 10-X44 and ICD 10-X64), being higher in 2019 as compared to other years. This reflects the fact that, in recent years, many adolescents, without a good support network, end up seeking refuge and support in other ways. The use of alcohol and drugs is

presented to these individuals as a source of escape from problems and ends up exposing them to the risk of chemical dependency, intoxication and other accidents (PETRONE, 2021). The indiscriminate use of non-prescribed medicines, in turn, is also frequent and, although it is lower when compared to other age groups, a significant percentage of individuals aged between 12 and 17 years have already used these substances (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Over the studied years, the largest number of cases of intoxication occurred in individuals aged 15 to 19 years and there was a higher incidence of cases in the period from 2020 to 2021 (DATASUS, 2021). This data draws attention to the increase in the number of cases of self-medication that occurred during the pandemic, especially with regard to the use of drugs and medicines without scientific evidence, widely used during this period (MELO, 2022).

Over the years analyzed on this study, the incidence of intentional intoxications was higher than accidental ones, which draws attention to the high risk of suicidal acts in this population (DATASUS, 2021). Suicide attempts in this population have occurred frequently in recent years, mainly due to consequences such as: daily stress, depression, social isolation, physical or sexual abuse, alcohol and drug use, precedent of suicide in the family, prejudice against homosexuality, poverty and low self-esteem (FILHO, 2022; MELO, 2022). In the literature, the pharmacological classes most related to suicidal motivation are antidepressants, followed by anticonvulsants, anxiolytics, antipsychotics and psychotropics (SILVA, 2019).

Among the nine states in the Northeast, Bahia was the state with the highest incidence of cases of both accidental and intentional poisoning, 4.6 times higher than the second state on this list, Ceará (DATASUS, 2021). The higher incidence of cases in

Bahia could be explained by the facts of: having the largest population in the region, presenting, consequently, more cases in comparison with other states with smaller populations (IBGE, 2021), as well as being a state where a greater number of case notifications are generated, thus allowing strategies to be formulated to improve health care for its population and epidemiological monitoring to be carried out by the government.

Overall mortality from poisoning in adolescents suffered a decrease in the Northeast over the years studied (DATASUS, 2021). This shows that, during this period, there was an improvement in health care for this population and expansion of prevention strategies for this condition. Mortality due to poisoning using narcotics and psychodysleptics corresponded to the highest number of accidental deaths. The use of pesticides, on the other hand, corresponded to the highest number of intentional cases, even if, in absolute and comparative data, the number of cases of this type of poisoning has decreased (DATASUS, 2021).

According to the data found, the states with the highest mortality related to psychodysleptics were Pernambuco, Ceará and Bahia respectively. Such results may be related to the greater number of notifications registered in these states (DATASUS, 2021). These substances with hallucinogenic properties are often called psychomimetics, since they mimic typical symptoms of psychoses, such as distortions in sensory perception. In acute intoxication, the individual may lose the sense of reality, thus exposing himself to dangerous situations. Synthetic hallucinogens such as ecstasy (psychodysleptic methamphetamine) can cause immediate and greater physical risks and lead to dehydration and even death (SUS SANTA CATARINA, 2021). In addition, adolescents who use opiates may have serious behaviors and emotional

consequences, as they may be exposed to situations such as: running away from home, substance abuse, high-risk sexual acts, acts of delinquency and thievery (YIN, 2022).

In this study, cases of deaths due to intentional poisoning, with use of pesticides in the category CID 10-X68 stood out. These are composed of chemical substances used to control pests, which have toxic properties and are highly harmful to the environment and human health (SECRETARIADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2021). Pesticides are made up of a wide variety of chemical substances or biological products and were developed to interfere with natural biological processes (SECRETARIADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2018). Among the pesticides most used in Brazil are the organophosphates, which bind irreversibly to the enzyme cholinesterase, causing the accumulation of acetylcholine and can cause from a headache to a cholinergic crisis, justifying its lethality (ELIAS, 2022).

Brazil is the largest consumer of pesticides in the world (TEIXEIRA, 2014), due to agriculture playing a prominent role in the economy, especially in this study region (CASTRO, 2015). Deaths due to intentional pesticide poisoning were recorded in the nine states of the Northeast, with Pernambuco being the state with the highest number of cases (DATASUS, 2021). The practice of agriculture and the consequent use of pesticides is frequent in the Northeast, which contributes to greater availability of this substance and its use for intentional poisoning. However, there are indications that these cases are underreported, since only about 20% of pesticide poisonings are actually reported (MELO, 2022).

The cited data are similar to a study carried out for the years 1999 to 2009, which showed that the state of Pernambuco had the highest number of pesticide poisonings in the region, followed by



Ceará and Bahia. Thus, we can see that the state of Pernambuco continues to lead this statistic, in first place, and that Bahia has taken second place. In 2010/2011, the Agricultural and Livestock Plan for the state of Bahia was implemented, which increased progress in the field of agricultural production and, consequently, the use of pesticides (TEIXEIRA, 2014).

The present article is limited by not directly correlating the follow-up of the patient from hospitalization to its destination, be it discharge or death. In addition, the available data underestimate the actual number of cases in the poisoning category due to underreporting of the same, since this category is not one of the top three accidental causes of death and hospitalization of adolescents and, therefore, may end up being neglected by health institutions. However, as previously discussed, the number of poisonings remains very high, even if there are fewer records than there could be, highlighting the importance of the issue as an avoidable affliction and the need for a close look at public health for this problem.

CONCLUSION

After analyzing the data, it was possible to identify that the category of poisoning by other drugs and medicines, medicines and biological substances (ICD 10-X44 and ICD10-X64) had a higher rate of hospitalizations in cases of intoxication and poisoning, both accidental and intentional, having increased during the COVID-19 pandemic for the years 2020-2021. As for the number of deaths in the intentional poisoning category, pesticide poisoning (ICD 10-X68) was the most relevant, with a predominance of the number of cases in the 15-19 age group.

The present study made it possible to verify that the profile of hospitalizations due to poisoning in adolescents in the Northeast Region is

similar to data found in the scientific literature on the subject, suggesting that poisoning is a persistent public health problem, which requires strategies and actions to reduce these problems. Furthermore, it was possible to identify and reiterate adolescence as the age group in which there is a higher incidence of intentional rather than accidental poisoning, therefore, representing a higher risk of suicide attempts. Health education of the population is necessary, with guidance on the storage of products for domestic use, along with one's attention focused on mental health, thus helping to prevent cases of suicide.

The situation also deems necessary to train health professionals involved in improving prevention and care for the harm caused by poisoning and in strengthening the mandatory reporting system, in order to improve the quality of data. In addition, it is important to strengthen and improve public policies to act on the legislation that regulates the commercialization and use of chemical substances, since restricting access to means of acquisition is a key element in prevention. In this sense, it is recommended that further investigations be carried out on the subject to improve the analysis of the epidemiological profile and to contribute to strategic actions in the Northeast and in other regions of Brazil.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT:

The authors declare no conflicts of interest for this study.

REFERENCES

AMORIM, M.L.P.; MELLO, M.J.G.; SIQUEIRA, M.T. Poisoning in children and adolescents reported in a toxicology center in northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Maternal and Child Health**, v. 17, n. 4, 2017. DOI : <https://doi.org/10.1590/1806-93042017000400009>.

BOCHNER, R. Profile of poisoning in adolescents in Brazil from 1999 to 2001. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 3, n. 22, p. 587-595, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006000300014>.

BRITO, A.R.; FERREIRA, A. L.; WAKSMAN, R. D. Accidents are preventable and most of the time, the danger is indoors! Manual de Orientação da Sociedade Brasileira de Pediatria, ed. 4, p. 1-9, 2020.

CASTRO, C.N. Agriculture in the Brazilian Northeast: opportunities and limitations to development. Institute for Applied Economic Research, p. 1-39, 2015.

DATASUS. Available at: < Health Information (TABNET) – DATASUS (saude.gov.br)>. Accessed on: April 20, 2022.

ELIAS, M. A., SIEGLOCH, A.E. AGOSTINETTO, L. Acute poisoning by organophosphorus pesticides: an integrative review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. 1-17, 2022. DOI: [10.33448/rsd-v11i9.31606](https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.31606).

FILHO, C.A.L., et al. Profile of exogenous drug intoxications in the Northeast region of Brazil, v. 1, n. 14, p. 1-10, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36371>.

MATOS, G.A.S. Socioeconomic Panorama of the Northeast: Evolution and Perspective. BNB Conjuntura Econômica, p. 91-110, 2019. Available at: < Panorama Socioeconômico do Nordeste - Evolução e Perspectivas. pdf>. Accessed on: July 19, 2021.

SUS ESTADO DE SANTA CATARINA. Hallucinogen Abuse Disorders . p. 1-6, 2015. Available at: <(Microsoft Word - Transtornos por abuso de alucinógenos) (saude.sc.gov.br)>. Accessed on: July 20, 2021.

IBGE. Projection of the population of Brazil and the Units of the Federation. Available at:< <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> > Accessed on: July 20, 2021.

LOPES, E.M.S., et al. Poisoning in children and adolescents treated at a poisoning center in Northeast Brazil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. 1-15, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.21960>

LOPES, T.M.; FERNANDES, A.B.; LUCIO NETO, M.P. Epidemiological aspects of exogenous poisoning in children under the age of nine in the State of Maranhão in the period from 2010 to 2017. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. 1-13, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.10706>.

MAGALHÃES, A. F. A; CALDAS, E. D. Two health information systems to characterize poisoning in Brazil—a descriptive study. **Journal of Public Health**, v. 41, n. 1, p. 203-211, 2018. DOI: [10.1093/pubmed/fdy008](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy008).

MELO, M.T.B., et al. Epidemiological profile and temporal trend of exogenous intoxications in children and adolescents. **Paulista Journal of Pediatrics**, v. 40, p. 1-10, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2021004>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE-FIOCRUZ. III national survey on drug use by the Brazilian population, 2017. Available at: < III LNUD_PORTUGUÊS.pdf>. Accessed on: 10 Jan 2022.

MSD MANUAL FAMILY HEALTH VERSION. Substance use and abuse in adolescents - Child health problems. Available at:<<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-saude-infantil/problemas-em-adolescentes/uso-e-abuso-de-substancias-em-adolescentes>>. Accessed on: 3 Oct. 2021.

PARANÁ HEALTH SECRETARIAT. Technical manual Acute poisoning by pesticides - Initial care of the intoxicated patient, 2018. Available at <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/intoxicacoesagudasagrotoxicos2018.pdf>. Accessed on: 09 Dec 2021.

PETRONI, A.C.R, et al. Alcohol and drug use in adolescence, p. 1-10, 2021. Available at: O USO DE ÁLCOOL E DROGAS NA ADOLESCÊNCIA (capes.gov.br). Accessed on: 24 Jan 2023.

SILVA, J.S. Suicidal drug poisoning in Brazil: a public health challenge. **Multidisciplinary Scientific Journal Núcleo do Conhecimento**, v. 4, p. 163–174, 2019.

SINITOX. National Toxicological Information System. Available at: <<https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>>. Accessed on: 20 Jul. 2021.

TAVARES, E.O.; et al. Factors associated with childhood intoxication. **Anna Nery School** v. 17, n. 1, p. 31-37, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1414-81452013000100005>.

TEIXEIRA, J.R.B.,et al.. Poisoning by agricultural pesticides in Northeastern Brazilian states, 1999-2009. **Epidemiology and Health Services**, v. 23, n. 3, p. 497-508, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742014000300012>.



VIEIRA, L.J.E.S., et al. Report of two cases of intentional poisoning in adolescents. **Science Care and Health**. v. 6, n. 3, p. 291-299, 2007.

VILAÇA, L.; CARDOSO, P.R. Poisoning in childhood: overview of the profile of poisoning in different countries. **Revista Medica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 21-25, 2014. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140012>.

YIN, S. Opioid intoxication in children and adolescents. Update, 2022.

ZAMBOLIM, C.M. et al. Profile of exogenous intoxications in a university hospital. **Medical Journal of Minas Gerais**. v. 18, n. 1, p. 5–10, 2008 .

Resistência a antimicrobianos em isolados de *Morganella morganii* de ambientes aquáticos: uma revisão sistemática

*Antimicrobial resistance in *Morganella morganii* isolates from aquatic environments: a systematic review*

Theilor Augusto de Andrade¹; William Gustavo de Lima²; Adrielle Pieve de Castro²; Daniela Carolina Simião²; Magna Cristina de Paiva¹

1. Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, MG, Brasil.

2. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

***Autor correspondente:** Magna Cristina de Paiva (ORCID: 0000-0001-9375-7261). Laboratório de Diagnóstico Microbiológico, Campus Centro Oeste Dona Lindu/ Universidade Federal de São João Del-Rei. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, no 400, Bairro Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35501-293. E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

Citar: ANDRADE, T.A.; LIMA, W.G.; CASTRO, A.P.; SIMIÃO, D.C.; PAIVA, M.C. Resistência a antimicrobianos em isolados de *Morganella morganii* de ambientes aquáticos: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 1, p. 35 - 45, 2023. DOI: 10.29327/226760.5.1-4

Data de Submissão: 31/10/2022; Data do Aceite: 26/12/2022

RESUMO

Morganella morganii tem sido reconhecida como uma bactéria oportunista envolvida em infecções relacionadas à assistência em saúde em todo o mundo. Além de viver como simbiote no intestino de humanos e animais, *M. morganii* é também conhecida por colonizar diferentes fontes de água. Entretanto, pouco é conhecido sobre a dinâmica de susceptibilidade aos antimicrobianos nos isolados ambientais dessa espécie. Assim, o objetivo foi investigar a resistência aos antimicrobianos em *M. morganii* isolados de ambientes aquáticos. Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura de acordo com a *Cochrane Handbook* e a pesquisa e análises dos artigos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Um total de 121 isolados ambientais de *M. morganii* foram avaliados a partir dos oito estudos selecionados. *M. morganii* foi principalmente recuperada em águas de nascentes (73/121; 60%), seguida por águas residuais (esgoto) (38/121; 31%), lago (4/121; 4%), mar/praias (4/121; 4%) e rio (1/121; 1%). Dos isolados incluídos, 31% (38/121) deles foram resistentes a pelo menos um dos antimicrobianos testados. Resistência a fármacos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, cloranfenicol, quinolonas, rifampicina e tetraciclina foram relatados, bem como a presença de determinantes de resistência a quinolonas (*qnrS*; proteção do alvo), aminoglicosídeos (*aac(6)-Ib*; modificação do fármaco) e tetraciclina (*tetD*; proteção do alvo). Em conclusão, a presença de *M. morganii* no ambiente aquático deve ser monitorada para evitar a disseminação e a troca de genes de resistência por esse bacilo gram-negativo, medidas que podem mitigar a ineficácia das opções terapêuticas disponíveis atualmente.

Palavras-chave: *Morganella morganii*; Ambiente aquático; Antimicrobianos; Quinolonas; Aminoglicosídeos; Tetraciclina

ABSTRACT

Morganella morganii has been recognized as an opportunistic bacterium involved in healthcare-associated infections worldwide. In addition to living as a symbiote in the intestines of humans and animals, *M. morganii* is also known to colonize different sources of water. However, knowledge about the dynamics of susceptibility to antimicrobials in environmental

isolates of this species is scarce. Thus, this study aimed to investigate antimicrobial resistance in *M. morganii* isolated from aquatic environments. A systematic review of the literature was conducted according to the Cochrane Handbook and the search and analysis of the articles followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A total of 121 environmental isolates of *M. morganii* were evaluated from the eight selected studies. *M. morganii* was mostly recovered in spring water (73/121; 60%), followed by wastewater (sewage) (38/121; 31%), lake (4/121; 4%), sea/beach (4 /121; 4%) and river (1/121; 1%). Of the isolates included, 31% (38/121) were resistant to at least one of the tested antimicrobials. Resistance to beta-lactam, aminoglycosides, chloramphenicol, quinolones, rifampicin, and tetracycline have been reported, as well as the presence of quinolone resistance determinants (*qnrS*; target protection), aminoglycosides (*aac(6')-Ib*; drug modification), and tetracyclines (*tetD*; target protection). In conclusion, the presence of *M. morganii* in the aquatic environment must be monitored to avoid the dissemination and exchange of resistance genes by this Gram-negative bacillus, strategies that can mitigate the ineffectiveness of currently available therapeutic options.

Keywords: *Morganella morganii*; aquatic environment; Resistance gene; Antimicrobials; quinolones; Aminoglycosides; Tetracycline

INTRODUÇÃO

Morganella morganii é um bacilo Gram-negativo, anaeróbico facultativo, móvel e produtor das enzimas urease e fenilalanina desaminase. Essa bactéria foi descrita pela primeira vez em 2006 por Morgan (2006), o qual recuperou *M. morganii* a partir de uma cultura de fezes de um paciente pediátrico com distúrbios gastrointestinais. De acordo com a taxonomia mais recente, *M. morganii* é uma espécie única do gênero *Morganella*, família Morganellaceae e ordem Enterobacteriales (ADEOLU et al., 2016). O seu genoma completo foi sequenciado por CHEN et al. (2012) e revelou a presença de vários genes relacionados a virulência e resistência aos antimicrobianos, sendo muitos destes compartilhados com espécies do gênero *Proteus*.

Atualmente, *M. morganii* é reconhecida como integrante da microbiota do intestino de seres humanos e de algumas outras espécies de mamíferos (LEE et al., 2009), além de ser frequentemente recuperada como simbiote na cavidade oral de répteis (CHEN et al., 2011). Além disso, essa bactéria tem sido detectada em águas de

estação de tratamento de esgotos, tanto no Brasil (PAIVA et al., 2017) quanto em outros países como Eslováquia (LÉPEŠOVÁ et al., 2019), fazendo com que ela ocorra de forma ampla em vários ambientes naturais e artificiais (LIU et al., 2016).

M. morganii tem desenvolvido vários fatores de virulência, incluindo adesinas, fimbriais, proteases, hemolisinas e toxinas apoptóticas. Nesse sentido, essa bactéria tem deixado de ser considerada um patógeno de rara frequência e se tornado um microrganismo que impõe grande preocupação aos sistemas de assistência à saúde de todo o mundo (LIU et al., 2016). De fato, considerando a classificação de acordo com a frequência relativa de um determinado microrganismo isolado de alguma amostra clínica, sendo zero os de menor ocorrência conhecida e 10 os mais comuns, *M. morganii* foi classificada como quatro, ou seja, um patógeno oportunista relevante clinicamente (FARMER et al., 1985). Essa bactéria pode causar sepse, abscesso, bacteremia e principalmente infecções no trato urinário, onde destaca-se sua habilidade

em produzir urease, uma enzima responsável por converter ureia em amônia e CO₂ que facilita seu crescimento no trato urinário (LIU et al., 2016; SIMKHADA et al., 2016; IBRAHIM et al., 2017).

M. morganii é também conhecida por sua grande plasticidade genética, podendo carregar em seu genoma vários genes de resistência aos antimicrobianos. MAHROUKI et al. (2013) relatam que *M. morganii* isoladas de hospitais da Tunísia resistentes a quinolonas e aminoglicosídeos abrigavam o gene *aac(6')Ib-cr*. Em Portugal, em isolados clínicos resistentes a cefalosporinas, aminoglicosídeos e fosfomicina foram detectados os genes *bla*_{CTXM-33'}, *bla*_{TEM-181'}, *bla*_{CMY-4'}, *bla*_{DHA-1} e *bla*_{NDM-1} (AIRES-DE-SOUSA et al., 2020). Nesta mesma direção, *M. morganii* isolados de fezes de aves domésticas da Nigéria apresentavam os genes *bla*_{TEM'}, *bla*_{SHV} e *bla*_{CTX-M}, os quais codificam resistência a betalactâmicos de última geração (AKINBAMI et al., 2018).

Dessa forma, considerando as características inerentes a *M. morganii* no tocante à resistência aos antimicrobianos, este trabalho tem como objetivo investigar a susceptibilidade de isolados ambientais a antimicrobianos que ainda são potenciais opções terapêuticas para o tratamento das infecções causadas por esta bactéria. Para tanto, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para buscar estudos que avaliaram o perfil de resistência antimicrobiana em *M. morganii* recuperadas de ambientes aquáticos, os quais são reconhecidos como a mais importante fonte ambiental desse microrganismo (PAIVA et al., 2017).

MÉTODO

Estratégia de busca

Uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações da *Cochrane handbook* (HIGGINS, GREEN, 2011). As etapas de pesquisa, seleção e extração dos dados de interesse foram

realizadas segundo as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009). Artigos que objetivaram investigar o perfil de resistência aos antimicrobianos em *M. morganii* recuperados de ambientes aquáticos foram triados a partir de quatro bases de dados biomédicas (Pubmed/Medline, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde e Biblioteca Científica Eletrônica Online - SciELO). Os descritores empregados foram definidos pelo *Medical Subject Heading* (MeSH) (descritores em inglês) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) (descritores em português e espanhol), sendo: ("*Morganella morganii*" OR "*Bacillus morganii*" OR "*Proteus morganii*" OR "*Salmonella morganii*") AND ("*waste water*" OR "*wastewater*" OR "*sewage*" OR "*sludge*" OR "*river*" OR "*stream*" OR "*streams*" OR "*water*"). Os descritores foram combinados empregando os operadores AND e OR entre eles, sendo inseridos nas abas de busca de cada base segundo as suas características e limitações. Foram estabelecidos como limites artigos publicados em português, espanhol, e inglês, publicados até a data de 25 de agosto de 2021.

Critérios de elegibilidade

O critério de seleção geral para os estudos obtidos após a busca nas bases de dados previamente definidas foi determinado pela estratégia "PVE", como se segue: "**População**" – isolados de *Morganella morganii*; "**Variável**": Perfil de resistência aos antimicrobianos; "**Estudo**": estudos com isolados recuperados de ambientes aquáticos. Por ambiente aquático foram considerados fontes naturais como rios, mares, lagos, riachos, represas naturais, correntes, lagoas e córregos; e fontes artificiais como esgoto, estações de tratamento de esgoto, estações de tratamento de água, água encanada (torneira, caixa d'água, registros), barragens artificiais, piscinas e bebedouros.

Critério de exclusão

Artigos de revisão, notas, e-mails, editoriais, cartas, trabalhos apresentados em eventos científicos e artigos que não apresentavam material original foram excluídos. Além disso, outros artigos foram excluídos com base nos seguintes critérios: (i) isolados que não foram identificados como *M. morganii*; (ii) estudos que não apresentaram o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos. Nos casos em que o estudo atendia aos critérios de inclusão, mas o texto original não estava disponível, o autor correspondente foi contatado por e-mail em até três vezes (com intervalo de 14 dias entre eles), sendo que o estudo foi excluído se não fosse enviado após o último contato.

Seleção dos estudos e extração de dados

Dois pesquisadores independentes (T.A.A. e M.C.P.) realizaram a busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Primeiramente, foi realizada uma leitura prévia do título, resumo e palavras-chave para identificação e pré-seleção dos artigos de interesse. Posteriormente os artigos pré-selecionados foram submetidos a uma leitura completa tendo em vista a confirmação da inclusão dos mesmos nesta revisão. Discrepâncias encontradas entre os dois pesquisadores foram resolvidas por discussão com um terceiro pesquisador (W.G.L.) chegando a um consenso quanto à inclusão e exclusão dos artigos.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura analítica integral para identificar e extrair as variáveis de interesse: referência, local do estudo, tipo de amostra de água, número de isolados incluídos, métodos de identificação dos isolados e determinação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos. Os dados foram resumidos em uma tabela para posterior análise crítica pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foi conduzida uma revisão sistemática da literatura para avaliar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de isolados ambientais de *M. morganii* recuperados em ambientes aquáticos naturais e/ou artificiais. Conforme mostrado na Figura 1, 209 artigos foram recuperados na busca inicial nas bases de dados selecionadas. Após a exclusão dos estudos repetidos, 174 foram triados quanto aos critérios de exclusão. Com a leitura do título, palavras-chaves e resumo, 163 artigos foram excluídos e os 11 restantes seguiram para a leitura do texto na íntegra. Nessa etapa, três artigos foram excluídos após a avaliação da concordância com os critérios de elegibilidade definidos, e os oito artigos restantes foram incluídos nessa revisão (HENRIQUES et al., 2006; HENRIQUES et al., 2008; KASSEM et al., 2008; TABASSUM et al., 2015; PAIVA et al., 2017; LÉPESOVÁ et al., 2019; GUZMAN et al., 2020; SINGH et al., 2020). Por ser uma espécie de bactéria oportunista, *M. morganii* ainda é pouco estudada, principalmente em ambientes aquáticos. Isso pode justificar o limitado número de estudos incluídos (STANGE et al., 2016; OBAYIUWANA, BEKWE, 2020).

Os estudos incluídos totalizaram 121 isolados de *M. morganii*. A maioria dos estudos utilizou métodos bioquímicos-fisiológicos para a identificação do microrganismo (6/8; 75%) (HENRIQUES et al., 2006; HENRIQUES et al., 2008; KASSEM et al., 2008; TABASSUM et al., 2015; GUZMAN et al., 2020; SINGH et al., 2020). Apesar dos testes bioquímico-fisiológicos clássicos serem muitas vezes suficientes para o diagnóstico diferencial e confirmatório de *M. morganii* ao nível de espécie, alguns estudos utilizaram métodos moleculares (PAIVA et al., 2017) e espectrométricos (MALDI-TOF) (LÉPESOVÁ et al., 2019), possivelmente devido ao *design* de cada trabalho (Tabela 1).

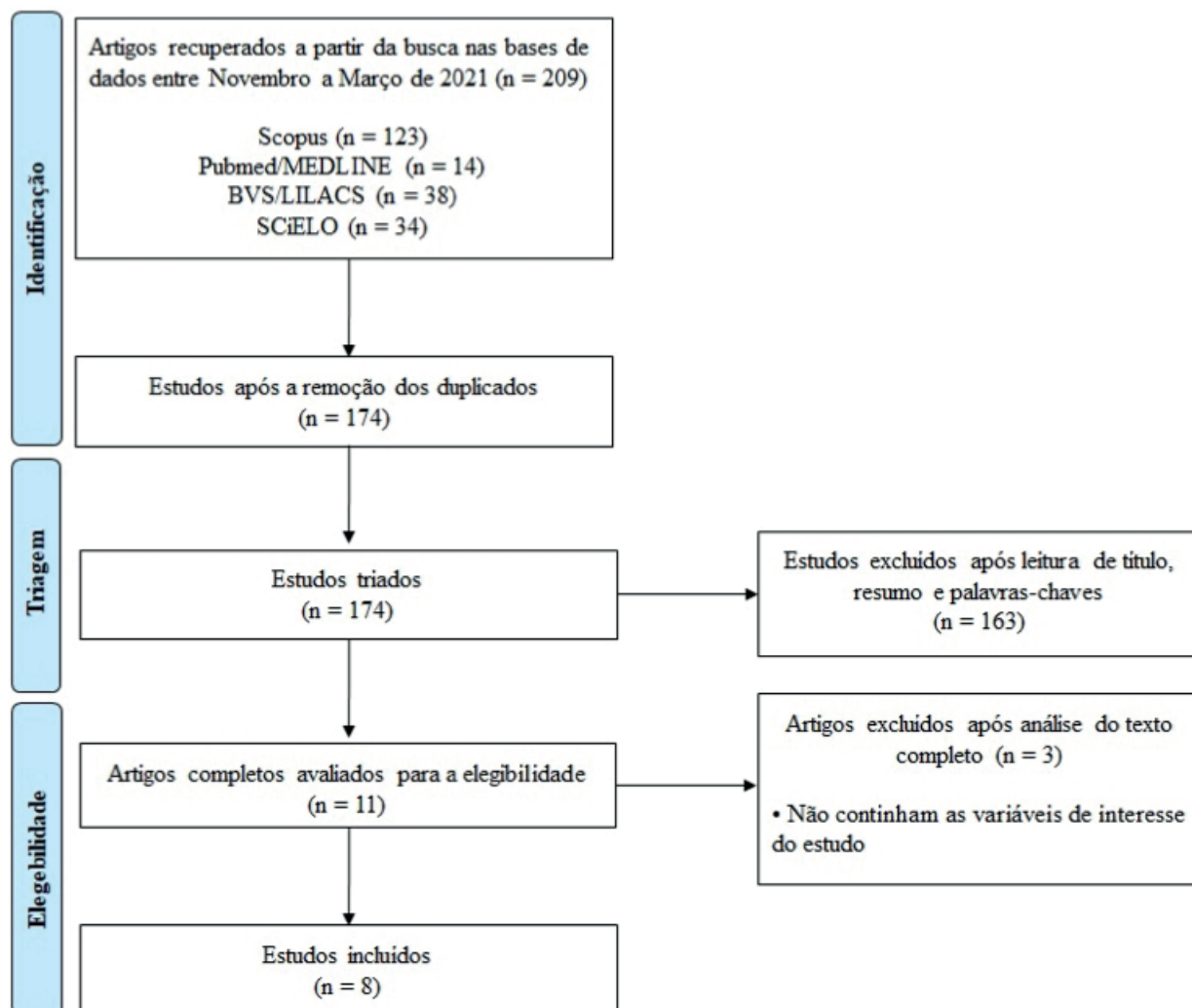


Figura 1: Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão sistemática segundo os critérios do PRISMA.

A principal fonte dos isolados foram cursos d'água em nascentes (73/121; 60%), seguido por águas residuais (esgoto) (38/121; 31%), lago (4/121; 3%), mar/praias (4/121; 3%), rio (2/121; 2%) e água de torneira (1/121; 1%) (Tabela 1). Bactérias da ordem *Enterobacteriales* fazem parte da microbiota intestinal de humanos e animais. Assim, espécies como *M. morganii* são consideradas indicador de contaminação fecal em água (ADEGOKE et al., 2020). Portanto, o achado de *M. morganii* nas amostras de rio, lago, e mar aponta que ocorrem descartes irregulares de águas residuais nos corpos hídricos (CARVALHO, 2016). Um dado interessante observado

é que os isolados foram obtidos principalmente a partir de águas de países em desenvolvimento: Brasil (PAIVA et al., 2017), Índia (SINGH et al., 2020) e Filipinas (GUZMAN et al., 2020), cuja infraestrutura básica para o tratamento adequado de água e esgoto é deficiente (CHITONGE, 2020; ODONKOR, 2018). Além disso, a presença de *M. morganii* na água de torneira no estudo de TABASSUM et al. (2015), conduzido em Bangladesh (Tabela 1), revela que o tratamento de água nessa região é ineficiente, tornando a água encanada também uma fonte de disseminação desse microrganismo.

Curiosamente, SINGH et al. (2020) mostraram a presença de *M. morganii* em água de nascente, que, via de regra, não é impactada por atividades antrópicas que resultam em poluição. Possivelmente esse achado se deve à contaminação através de excretas de animais que se acumulam ao longo da margem e que podem ser carregadas para fontes de água, considerando que *M. morganii* faz parte da microbiota intestinal de humanos e de alguns animais, além da microbiota da cavidade oral de répteis (CHEN et al., 2011).

Tabela 1: Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência	País	Origem da amostra	Dados dos isolados de <i>Morganella morganii</i>		Dados da resistência aos antimicrobianos		
			Identificação	Total de isolados	Método	Resistência detectada (n)	Genótipo
Henriques et al., 2006	Portugal	Lago	Testes bioquímico-fisiológicos	2	Disco-difusão	AMP (2)	-
Henriques et al., 2008	Portugal	Lago	Testes bioquímico-fisiológicos	2	Disco-difusão	TET (2)	tetD
Kassem et al., 2008	EUA	Mar	Testes bioquímico-fisiológicos	4	-	AMP, AMX e TET (4)	-
Tabassum et al., 2015	Bangladesh	Água da torneira	Testes bioquímico-fisiológicos	1	Disco-difusão	RIF (1)	-
Paiva et al., 2017	Brasil	Esgoto	Biologia molecular	26	Microdiluição em caldo	ANX, NOR, OFX, CIP, LEX, CAN, GEN e AMI (15)	qnrS aac(6')-Ib
Lépesová et al., 2019	Eslováquia	Estação de tratamento	MALDI-TOF	12	Disco-difusão	AMP, GEN, CIP, CLO, TET (6)	-
Guzman et al., 2020	Filipinas	Rio	Testes bioquímico-fisiológicos	1	Disco-difusão	AMX/ACL (1), CLO (1)	
Singh et al., 2020	Índia	Nascente	Testes bioquímico-fisiológicos	73	Disco-difusão	AMP, CEF, AMI, EST e TET (8)	-

AMP: Ampicilina; AMX: Amoxicilina; AMX/ACL: Amoxicilina/Ácido clavulânico; TET: Tetraciclina; RIF: Rifampicina; ANX: Ácido nalidixico; NOR: Norfloxacin; OFX: Ofloxacin; CIP: Ciprofloxacina; LEX: Levofloxacina; CAN: Canamicina; GEN: Gentamicina; AMI: Amicacina; CLO: Cloranfenicol; CEF: Cefoxitina; EST: Estreptomicina

Isolados de *M. morganii* recuperadas de amostras relacionadas a esgoto (água residual e estação de tratamento de esgoto) foram incluídos (38/121; 31%) em estudos conduzidos no Brasil (26/38; 68%) (PAIVA et al., 2017) e na Eslováquia (12/38; 32%) (LÉPESOVÁ et al., 2019). Estudos em ambientes com águas residuais e esgoto são muito frequentes pois esses ambientes tem mostrado uma ampla e diversa comunidade bacteriana (OBAYIUWANA, IBEKWE, 2020). Além disso, tem sido revelado que o esgoto é um ambiente rico em genes de resistência aos antimicrobianos, o que se torna uma preocupação para a saúde pública global, considerando a possibilidade de intercâmbio entre *M. morganii* multirresistente desse ambiente com aquelas presentes no ambiente clínico humano e animal (OBAYIUWANA, IBEKWE, 2020).

M. morganii apresenta resistência intrínseca às penicilinas, penicilinas com inibidores da β -lactamase, cefalosporinas de primeira e segunda geração, gliciliclinas, polimixinas, tetraciclina, glicopeptídeos, ácido fusídico, macrolídeos, lincosaminas, rifampicina e nitrofurantoína (MAGIORAKOS et al., 2012). Em adição, tem adquirido resistência a carbapenêmicos e quinolonas (MAHROUKI et al., 2013; SEIJA et al., 2015), o que limita ainda mais o tratamento indicado para infecções por esse tipo de microrganismo. Além disso, *M. morganii* juntamente com *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providência spp.*, *Hafnia alvei* são espécies que compõem o grupo CESP e que produzem enzimas β -lactamases tipo AmpC cromossomal, levando a perda de atividade de alguns antimicrobianos dependente da exposição (SANTOS et al., 2015).

De uma maneira geral, a presença de genes de resistência aos carbapenêmicos é uma preocupação, pois *M. morganii* é intrinsecamente resistente às polimixinas e tigeciclina, que são antimicrobianos de última opção no tratamento de bactérias produtoras de carbapenemases (DESHPANDE et al., 2010,

KUS et al., 2011). Vale ressaltar que nestes casos as opções terapêuticas são limitadas, porém tem sido destacada a utilização com sucesso de ceftazidima-avibactam, o qual apresenta amplo espectro de atividade contra bactérias produtoras de várias classes de betalactamases (Hobson et al., 2019). Nesse sentido, em 2017, a OMS apresentou uma lista de bactérias resistentes aos antimicrobianos de prioridade global para o desenvolvimento e pesquisa de novos fármacos (WHO, 2017). Está incluída nesta lista, *M. morganii* resistente aos carbapenêmicos como de prioridade crítica, indicando a relevância global dessas cepas (KHAN et al., 2015; WHO, 2017). Entretanto, no presente estudo, nenhum isolado de *M. morganii* resistente aos carbapenêmicos foi identificado a partir do ambiente aquático.

Entretanto, 31% (38/121) de todos os isolados incluídos nessa revisão foram resistentes a pelo menos um dos antimicrobianos testados. Nesse sentido, isolados de *M. morganii* com resistência a beta-lactâmicos (ampicilina/17,3%; cefoxitina/6,6%), aminoglicosídeos (amicacina/19,0%; estreptomicina/6,6%) e tetraciclina (12,4%) foi observada. Curiosamente a maioria dos isolados resistentes foi recuperada de água de nascente (8), rio (1) e lagos (3), o que pode estar associado a altas taxas de urbanização ao redor dos recursos hídricos e a utilização destes como rota de esgoto (CARVALHO, 2005; RODRIGUEZ-MOAZ, 2015; CARVALHO, 2016). O perfil de resistência mostrado com essa revisão é relevante, pois muitos dos antimicrobianos descritos são utilizados no cenário clínico para o tratamento de infecções por *M. morganii*, tal como gentamicina, ciprofloxacina e cefalosporinas (LIN et al., 2015; SEIJA et al., 2015).

Ressalta-se que a maioria dos estudos investigaram o perfil de susceptibilidade antimicrobiana utilizando métodos qualitativos, com apenas dois estudos determinando a concentração inibitória mínima (CIM) dos antimicrobianos. Em um estudo do Brasil,

PAIVA et al. (2017) relataram altas CIMs (>512 µg/mL) para antimicrobianos das classes das quinolonas e aminoglicosídeos em *M. morganii* recuperada de estação de tratamento de esgoto, apontando para o alto consumo destes antimicrobianos na população. De fato, estes ambientes abrigam uma diversidade bacteriana e que está exposta a diversos compostos antrópicos provenientes de esgotos hospitalares, resíduos da indústria farmacêutica e de excretas humanas e animais (SUZUKI, HOA, 2012, LÉPESOVÁ et al., 2019). Apesar de pequenas concentrações, os antimicrobianos presentes em águas residuais podem selecionar bactérias resistentes, e também podem promover mutações ligadas à resistência bacteriana (SANDEGREN, 2014).

Por fim, uma outra observação sobre os estudos incluídos é que poucos tiveram como objeto de estudo a investigação de genes de resistência aos antimicrobianos nos isolados. Porém, isso não significa que esses genes não estejam circulando nestes ambientes. Por exemplo, *qnrS*, *aac(6')Ib*, *tetD* que codificam resistência a, respectivamente, quinolonas, aminoglicosídeos e tetraciclina foram detectados em águas de esgoto (PAIVA et al., 2017) e lago (HENRIQUES et al., 2008). Como revisado por BANDY (2020), *M. morganii* tem sido associada com várias doenças infecciosas, com aumento importante dos casos em todo o mundo, muitas vezes com alta taxa de resistência aos antimicrobianos amplamente utilizadas na clínica. Além disso, genes de resistência com potencial de disseminação interespecíficos têm sido relatado em *M. morganii*, tornando-a uma espécie importante na lista de patógenos frequentes em infecções humanas. Apesar de ainda apresentar um perfil de resistência antimicrobiana limitado, *M. morganii* está emergindo, disseminando em ambientes extra clínicos e pode se tornar uma superbactéria, dificultando o diagnóstico e consequentemente a terapêutica das infecções causadas por ela (BANDY, 2020).

CONCLUSÃO

A presença de contaminantes em ambientes aquáticos impacta não só a biodiversidade local, mas também toda a população mundial. *M. morganii* resistente a antimicrobianos e carreando genes de resistência antimicrobiana são encontradas em ambientes aquáticos, representando um risco de saúde pública. Pesquisas e estudos relacionados a este potencial patógeno em meios extra clínicos no Brasil e no mundo ainda são escassos e devem ser encorajados para que o contexto da sua resistência aos antimicrobianos e sua disseminação sejam mais bem conhecidos. Possivelmente a educação ambiental, investimentos em saneamento básico, um sistema de tratamento de água e esgoto eficientes bem como um monitoramento de microrganismos de veiculação hídrica podem melhorar este cenário desafiador.

AGRADECIMENTOS:

W.G.L. agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores relatam que não têm nenhum conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- ADEGOKE A. A.; MADU C. E.; AIYEGORO O. A.; STENSTRÖM T. A.; OKOH A. I. Antibigram and beta-lactamase genes among cefotaxime resistant *E. coli* from wastewater treatment plant. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 9(1), p. 46, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0702-4>.
- ADEOLU, M.; ALNAJAR, S.; NAUSHAD, S.; GUPTA, R. S. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales Ord. Nov. divided into the Families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae Fam. Nov., Pectobacteriaceae Fam. Nov., Yersiniaceae Fam. Nov., Hafniaceae Fam. Nov., Morganellaceae Fam. Nov., and Budviciaceae Fam. Nov.

International Journal of Systematics and Evolutionary Microbiology, v. 66, n. 12, p. 5575-5599, 2016.

AIRES-DE-SOUSA, M.; ROSA, J.M.O.; GONÇALVES, M.L.; COSTA, A.; NORDMANN, P.; POIREL, L. Occurrence of NDM-1-producing *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis* in a single patient in Portugal: probable in vivo transfer by conjugation. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, v.75, n. 4., p. 903-906, 2020.

AKINBAMI, O.; OLOFINSAR, S.; AYENI, F.A. Prevalence of extended spectrum beta lactamase and plasmid mediated quinolone resistant genes in strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Leclercia adecarboxylata* and *Citrobacter freundii* isolated from poultry in South Western Nigeria. **PeerJ Journal of Life and Environmental Sciences**, v. 6, e5053, 2018.

BANDY, A. Ringing bells: *Morganella morganii* fights for recognition. **Public Health**, v. 182, p. 45-50, 2020.

CARVALHO, A. P. et al. Avaliação da poluição em rios utilizando índices de qualidade da água: um estudo de caso no Ribeirão São João em Porto Nacional-TO. **Revista de Geociências**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 472-484, 2016.

CARVALHO, L. F.; ALBUQUERQUE, F. G. Influência da ocupação urbana na hidrodinâmica do lago Paranoá-DF. Texto Didático. **Série Planejamento e Gestão Ambiental, Brasília**, v. 1, n.1, p. 1-19, 2005.

CHEN, C.M.; WU, K.G.; CHEN, S.J.; WANG, C. M. Bacterial infection in association with snakebite: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 44, p. 456-460, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.04.011>.

CHEN, Y.T.; Peng, H. L.; Shia, W. C.; Hsu, F.R.; Ken, C.F.; Tsao, Y.M. et al. Whole-genome sequencing and identification of *Morganella morganii* KT pathogenicity-related genes. **BMC Genomics**, v.13, n. 7: S4, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-S7-S4>.

CHITONGE H.; MOKOENA A.; KONGO M. Africa and the Sustainable Development Goals. **Berlin, Germany: Springer; Water and sanitation inequality in Africa: challenges for SDG 6**; pp. 207–218, 2020.

DESHPANDE, P.; RODRIGUES, C.; SHETTY, A.; KAPADIA, F.; HEDGE, A.; SOMAN, R. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1) in *Enterobacteriaceae*: treatment options with carbapenems compromised. **Journal of**

the Association of Physicians of India, v. 58, p. 147-149, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.101487>.

FARMER, J. J.; DAVIS, B.R.; HICKMANBRENNER, F.W.; MCWHORTER, A.; HUNTLEY-CARTER, G. P.; ASBURY M.A.; RIDDLE, C.; WATHEN-GRADY, H.G.; ELIAS, C.; FANNING, G.R. Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 21, p. 46 – 76, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.21.1.46-76.1985>.

GUZMAN J.P.M.D.; DE LAS ALAS T.P.L.; LUCBAN M.C.; SEVILLA C.E.C. Green tea (*Camellia sinensis*) extract inhibits biofilm formation in acyl homoserine lactone-producing, antibiotic-resistant *Morganella morganii* isolated from Pasig River, Philippines. **Heliyon**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05284>.

HENRIQUES, I. S.; FONSECA, F.; ALVES, A.; SAAVEDRA, M. J.; CORREIA, A. Tetracycline-resistance genes in Gram-negative isolates from estuarine waters. **Letters in Applied Microbiology**, v. 47, p. 526-533. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2008.02452.x>.

HENRIQUES, I. S.; FONSECA, F.; ALVES, A.; SAAVEDRA, M. J.; CORREIA, A. Occurrence and diversity of integrons and β -lactamase genes among ampicillin-resistant isolates from estuarine waters. **Research in Microbiology**. v.157, p.938-947, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2006.09.003>.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (editors) (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**. Available from www.handbook.cochrane.org.

HOBSON, C.A.; BONACORSI, S.; FAHD, M.; BARUCHEL, A.; COINTE, A.; POEY, N.; JACQUIER, H.; DOIT, C.; MONJAULT, A.; TENAILLON, O.; BIRGY, A. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-Producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**. 29;63(2):e02463-18, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.02463-18>.

IBRAHIM, H. K.; ALMAYAH, A. A.; ISSA, A. H. Molecular Detection of Environmental *Morganella morganii* as Histamine Producing Bacteria. **Donnish Journal of Medicine and Medical Science**, v. 4, p. 8–13, 2017.

KASSEM, I. I.; ESSEILI, M. A.; SIGLER, V. Occurrence of *mecA* in Nonstaphylococcal Pathogens in Surface

- Waters. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46(11), 3868-3869, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01035-08>.
- KHAN, H. A.; AHMAD, A.; MEHBOOB R. Nosocomial infections and their control strategies. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5(7), p. 509–514, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>.
- KUS, J.V.; TADROS, M.; SIMOR, A.; LOW, D.E.; MCGEER, A.J.; WILLEY, B.M.; *et al.* New Delhi metallo- β -lactamase-1: local acquisition in Ontario, Canada, and challenges in detection. **Canadian Medical Association Journal**, v. 183, p. 1257 – 1261, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.110477>.
- LEE, C.Y.; LEE, H.F.; HUANG, F.L.; CHEN, P.Y. Haemorrhagic bullae associated with a chicken scratch. **Annals of Tropical Paediatrics**, v. 29, p. 309-311, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1179/027249309X12547917869168>.
- LÉPESOVÁ, K.; OLEJNÍKOVÁ, P.; MACKULÁK, T.; TICHÝ, J.; BIROŠOVÁ, L. Annual changes in the occurrence of antibiotic-resistant coliform bacteria and enterococci in municipal wastewater. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, p. 18470- 18483, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05240-9>.
- LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GØTZSCHE, P.C.; IOANNIDIS, J.P.A.; CLARKE, M.; DEVEREAUX, P.J.; KLEIJNEN, J.; MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ** 339:b2700, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>.
- LIN, T-Y.; CHAN, M-C.; YANG, Y-S.; LEE, Y.; YEH K-M.; LIN, J-C.; CHANG, F-Y. Clinical manifestations and prognostic factors of *Morganella morganii* bacteremia. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.34 (2), p. 231-236, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2222-8>.
- LIU, H.; ZHU, J.; HU, Q.; RAO, X. *Morganella morganii*, a non-negligent opportunistic pathogen. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 50, p. 10-17, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.006>.
- LIU, Y.Y.; WANG, Y.; WALSH, T. R.; YI, L.X.; ZHANG, R.; SPENCER, J. *et al.* Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **Lancet Infectious Diseases**, v.12, n.2, p. 161-168, 2016b. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).
- MAGIORAKOS, A. P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F.; KAHLMEIER, G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PATERSON, D. L.; RICE, L. B.; STELLING, J.; STRUELENS, M. J.; VATOPOULOS, A.; WEBER, J. T.; MONNET, D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, p. 268–281, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
- MAHROUKI, S.; BOUROUIS, A.; CHIH, H.; OUERTANI, R.; FERJANI, M.; MOUSSA, M.B.; BARGUELLIL, F.; BELHADJ, O. First characterisation of plasmid-mediated quinolone resistance-qnrS1 co-expressed *bla* CTX-M-15 and *bla* DHA-1 genes in clinical strain of *Morganella morganii* recovered from a Tunisian Intensive Care Unit. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 30, p. 437-441, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.103765>.
- MORGAN, H. R. Upon the bacteriology of the summer diarrhoea of infants. **British Medical Journal**, p.908-912, 1907. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2364.908>.
- OBAYIUWANA, A.; IBEKWE, A.M. Antibiotic Resistance Genes Occurrence in Wastewaters from Selected Pharmaceutical Facilities in Nigeria. **Water**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/w12071897>.
- ODONKOR S. T., ADDO K. K. Prevalence of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from drinking water sources. **International Journal of Microbiology**, 7204013, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7204013>.
- PAIVA, M. C.; REIS, M. P.; COSTA, P. S.; DIAS, M. D.; BLEICHER, L.; SCHOLTE, L. L. S.; NARDI, R.M.D.; NASCIMENTO, A.M.A. 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>.
- RODRIGUEZ-MOZAZ, S.; CHAMORRO, S.; MARTI, E.; HUERTA, B.; MERITXELL GROS; SÁNCHEZ-MELSIÓ, A.; BORREGO, C.M.; BARCELÓ, D.; BALCÁZAR, J.L. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Research**, v. 1, n. 69, p. 234-242, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.11.021>.



SANDEGREN, L. Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 119 (2), p. 103–107, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.904457>.

SANTOS, G. S. et al. Study of the Enterobacteriaceae Group CESP (Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia, Morganella and Hafnia): A Review. The Battle Against Microbial Pathogens: **Basic Science, Technological Advances and Educational Programs**, p. 794–805, 2015.

SEIJA, V.; MEDINA PRESENTADO, J.C.; BADO, I.; PAPA EZDRA, R.; BATISTA, N.; GUTIERREZ, C.; GUIRADO, M.; VIDAL, M.; NIN, M.; VIGNOLI, R. Sepsis caused by New Delhi metallo- β -lactamase (*bla*NDM-1) and *qnrD*-producing *Morganella morganii*, treated successfully with fosfomycin and meropenem: case report and literature review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 30, p. 20–26, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.010>.

SIMKHADA, P.; LAMICHHANE, S.; SUBEDI, S.; SHRESTHA, U. T. Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Blood Culture Isolates from Patients Visiting Tertiary Care Bacteriological Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern of Blood Culture Isolates from Patients Visiting Tertiary Care H. **Global Journal Incorporated**, v.16, p. 1–9, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S299520>.

SINGH, A. K.; DAS, S.; KUMAR, S.; GAJAMER, V.R.; NAJAR, I.N.; LEPCHA, Y.D.; TIWARI, H.C.; SINGH S. Distribution of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae Pathogens in Potable Spring Water of Eastern Indian Himalayas: Emphasis on Virulence Gene and Antibiotic Resistance Genes in *Escherichia coli*. **Frontiers in Microbiology**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.581072>.

STANGE, C.; SIDHU, J. P. S.; TIEHM, A.; TOZE, S. Antibiotic resistance and virulence genes in coliform water isolates. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 219, p. 823–831, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.07.015>.

SUZUKI, S.; HOA, P.T.P. Distribution of quinolone, sulfonamides, tetracyclines in aquatic environment and antibiotic resistance in Indochina. **Frontiers in Microbiology**, v.3, p. 1–8, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00067>.

TABASSUM, A.; SAHA, M. L.; ISLAM, M. N. Prevalence of multi-drug resistant bacteria in selected street food and water samples. **Bangladesh Journal of Botany**. v. 44, p.621–627, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjb.v44i4.38599>.

WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. **WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**. Available from <https://www.who.int/news/item/27-02-2017>.



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

www.crfmg.org.br
