

Brazilian Journal of —

HEALTH AND PHARMACY

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 5, Número 3, 2023



Prezados leitores e colaboradores,

Desde os tempos hipocráticos em que a medicina partia de conceitos teocráticos e filosóficos, as ervas e a faca eram preceitos para a conduta clínica. Em evolução, a saúde direcionou-se diante a íncita frase de Paracelso *“Todas as substâncias são venenos, não existe nada que não seja veneno. Somente a dose correta diferencia o veneno do remédio.”* Filosofia que traduziu o despertar da saúde para o correto uso das ervas, provocando a alusão ao Uso Racional de Medicamentos, parte importante da abordagem da Saúde Baseada em Evidências nos tempos atuais. Isso posto, é fundamental pensar em saúde nos tempos atuais como a evolução do estado do ser individual e coletivo, em toda complexidade de sua esfera biopsicossocial, onde as “palavras” tornam-se tão importante quanto as ervas e a faca para a saúde. Um panorama em que o profissional de saúde se faz parte fundamental, o qual contribui com a ciência básica e aplicada até o fastígio do cuidado em saúde, o manejo de pacientes desde o âmbito preventivo ao monitoramento em cuidado prolongado. Nesse contexto, convido-lhes a vislumbrar a ciência de forma contemplativa ao histórico de evolução da saúde no mundo. Destaca-se que neste volume da *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* é possível inteirar-se sobre a avaliação ambiental físico-química e de genotoxicidade em águas fluviais e o possível impacto na saúde; os potenciais riscos do uso prolongado de opioides na população; efeitos neuroperiféricos da cúrcuma na COVID longa e; a evidência sobre a ação da própolis nas doenças periodontais.

Desejamos a todos uma excelente leitura.

Maurilio de Souza Cazarim

Editor assistente



EDITORA CHEFE**Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***EQUIPE EDITORIAL****Andrea Grabe Guimarães***Universidade Federal de Ouro Preto***Cristiane de Paula Rezende***Centro Universitário Newton Paiva***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Leonardo Meneghin Mendonça***Universidade Federal de Juiz de Fora***Maurilio de Souza Cazarim***Universidade Federal de Juiz de Fora***Renata Cristina R. Macedo do Nascimento***Universidade Federal de Ouro Preto***Rondinelle Gomes Pereira***Faculdade Anhanguera de Governador Valadares***Tiago Marques dos Reis***Universidade Federal de Alfenas***REVISORES****Ana Julia Pereira Santinho Gomes***Universidade Federal de São João del-Rei***Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira***Universidade Federal do Ceará***Cristiane Mayumi Inagati***Centro Universitário Facvest***Edilson Martins Rodrigues Neto***Instituto Dr. José Frota***Jéssica Aline Silva Soares***Centro Universitário Newton Paiva***Joaquim Maurício Duarte Almeida***Universidade Federal de São João del Rei***Tales Fernando da Silva***Universidade Federal de Minas Gerais***Thércia Guedes Viana Bittencourt***Universidade Estadual de Montes Claros***Verônica Cristina Gomes Soares***Universidade Paulista***Wilson Rodrigues Braz***Universidade Federal de Juiz de Fora***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****Luana Ramos****Rafael Ramalho | Estagiário****TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO****Rafael Fontes****IMAGEM DA CAPA****Adobe Stock****Volume 5, Número 3, Ano: 2023, ISSN:
2596-321X/10.29327/226760.5.3**

1.**Avaliação físico-química e de genotoxicidade da água potável no município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil pós rompimento da barragem de Mariana**

Physical-chemical and genotoxicity evaluation of potable water from the Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil after Mariana dam disaster

Eduardo José Bias de Almeida; Cassiane de Mattos Oliveira; Leonardo Meneghin Mendonça; Carla da Silva Machado

10.**Dor crônica não oncológica e a crise dos opioides: revisão narrativa**

Non-cancer chronic pain and the opioid crisis: narrative review

Paloma Bellucci Ortolan; Rita Barradas Barata

30.**Cúrcuma para tratamento de tremor nos dedos após infecção por COVID-19: um relato de caso**

Turmeric for treating finger tremor after COVID-19 infection: a case report

Bruna Clemente Ávila de Oliveira, Caroline Pereira Domingueti

40.**Efficacy and safety of propolis in the treatment of periodontal diseases: systematic review and meta-analysis**

Eficácia e segurança da própolis no tratamento de doenças periodontais: revisão sistemática e meta-análise

Christiane Fátima Oliveira; Braylan Jonas Mano-Sousa; Marco Aurélio Benini Paschoal; Ana Julia Pereira Santinho Gomes; Vinícius Silva Belo; Joaquim Mauricio Duarte-Almeida

55.**Investigação de bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos em fezes de *Nymphicus hollandicus* (calopsita)**

Investigation of gram-negative bacteria resistant to antimicrobials in feces of *Nymphicus hollandicus* (cockatiel)

Giovanna Cecília Rodrigues Santos; Magna Cristina de Paiva



Avaliação físico-química e de genotoxicidade da água potável no município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil pós rompimento da barragem de Mariana

Physical-chemical and genotoxicity evaluation of potable water from the Governador Valadares, Minas Gerais, Brazil after Mariana dam disaster

Eduardo José Bias de Almeida¹; Cassiane de Mattos Oliveira¹; Leonardo Meneghin Mendonça²; Carla da Silva Machado^{1*}

1.Faculdade Pitágoras de Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil

2.Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil

***Autora correspondente:** Carla da Silva Machado (ORCID: 0000-0001-9287-5071)

E-mail: carladasilvamachado@gmail.com

Data de Submissão: 16/01/2023 ; Data do Aceite: 19/07/2023.

Citar: ALMEIDA, E.J.B; OLIVEIRA, C.M.; MENDONÇA, L.M.; MACHADO, C.S. Avaliação físico-química e de genotoxicidade da água potável no município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil pós rompimento da barragem de Mariana. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 1-9, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-1>

RESUMO

O rompimento da barragem de Bento Rodrigues e a contaminação do Rio Doce afetaram inúmeras cidades, entre elas Governador Valadares, situada na região leste do estado de Minas Gerais. No contexto de pós acidente ambiental, a utilização de bioindicadores e bioensaios para avaliação da toxicidade da água potável, proveniente do Rio Doce e distribuída às populações, é de grande relevância para identificação de possíveis riscos à saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar os parâmetros físico-químicos e de genotoxicidade da água potável distribuída à população de Governador Valadares, Minas Gerais, pós rompimento da barragem de Mariana. A raiz de cebola, espécie *Allium cepa*, foi utilizada como organismo-teste. Amostras de água potável foram coletadas em pontos estratégicos das redes de distribuição de água da cidade de Governador Valadares, denominadas Estações de Tratamento de Água: 1) Central, localizada na porção central do município; 2) Vila Isa, localizada no bairro Vila Isa e 3) Santa Rita, localizada no bairro Santa Rita. Os parâmetros de genotoxicidade avaliados foram o índice mitótico, a frequência de aberrações cromossômicas no ciclo mitótico e a presença de micronúcleos. Os resultados mostraram ausência de genotoxicidade nas três amostras de água potável analisadas, e as análises físico-químicas encontraram-se dentro dos padrões de potabilidade. A genotoxicidade é um parâmetro não regularmente avaliado em amostras de água potável. Em caso de efeito genotóxico positivo, as análises físico-químicas poderiam estar correlacionadas. Entretanto, foi observado ausência de alterações nos parâmetros de genotoxicidade e físico-químicos. Os resultados deste estudo colaboram com informações sobre a segurança e qualidade da água potável distribuída no município de Governador Valadares.

Palavras-chave: Água potável; Bioensaio; Toxicidade

ABSTRACT

Bento Rodrigues dam's rupture and the contamination of the Rio Doce affected numerous cities, including Governador Valadares, located in the eastern region of the state of Minas Gerais. In the context of an environmental post-accident, the use of bioindicators and bioassays to assess the toxicity of drinking water from the Rio Doce and distributed to populations is of great relevance for identifying possible health risks. The aim of this study was to evaluate the physical-chemical and genotoxicity parameters of potable water distributed to Governador Valadares, Minas Gerais after Mariana dam disaster. Onion root, species *Allium cepa*, was used as a test organism. Potable water samples were collected at

strategic points of the water distribution networks in the city of Governador Valadares, called Water Treatment Stations: 1) Central, located in the central portion of the municipality; 2) Vila Isa, located in the Vila Isa neighborhood and 3) Santa Rita, located in the Santa Rita neighborhood. Cytotoxicity was measured by comparing the growth of *Allium cepa* roots before and after exposure to the test solutions. Genotoxicity parameters evaluated were the mitotic index, frequency of chromosomal aberrations in the mitotic cycle and the presence of micronuclei. The results showed the absence of genotoxicity in the three samples of potable water analyzed, and the physical-chemical analyzes were within the potability standards. Genotoxicity is a parameter not regularly evaluated in potable water samples. In case of a positive genotoxic effect, the physical-chemical analyzes could be correlated. However, no changes were observed in the genotoxicity and physicochemical parameters. The results obtained in this study collaborate with information about the safety and quality of potable water distributed in Governador Valadares.

Keywords: Potable water; Biological assay; Toxicity

INTRODUÇÃO

Os efeitos das atividades humanas sobre o meio ambiente representam grande preocupação. A contaminação de ecossistemas terrestres e aquáticos por substâncias químicas é consequência do crescimento do processo de industrialização, maior utilização de veículos e aumento do uso intensivo de recursos naturais pela agropecuária, silvicultura e mineração (AZEVEDO, CHASIN, 2004; SOARES, SOUZA, 2019). No ambiente natural, um grande número de xenobióticos potencialmente tóxicos está presente. Esses compostos, isoladamente, podem ou não induzir efeitos adversos a um organismo. No entanto, a interação de um xenobiótico com outras substâncias pode acarretar danos às células e tecidos, devido à geração de derivados mais tóxicos. Além disso, substâncias potencialmente tóxicas podem ser mais ou menos perigosas dependendo das condições climáticas as quais estão expostas, como a incidência da luz ultravioleta, a intensidade do calor e o índice de chuva. Devido à complexidade natural dos ambientes, torna-se difícil prever o que ocorrerá com um agente químico quando liberado no meio terrestre ou aquático (DUFFUS, 1986; PARVAN *et al.*, 2020).

Dentre os meios bióticos existentes, o ambiente aquático é um dos mais atingidos pelos impactos ambientais causados pela conduta errônea da população e de

empresas. O rompimento da barragem de Bento Rodrigues, localizada no município de Mariana, estado de Minas Gerais, liberou uma grande quantidade de rejeitos de mineração no Rio Doce em novembro de 2015 e atingiu inúmeras cidades, entre elas Governador Valadares, situada na região leste do estado de Minas Gerais. Rompimentos de barragem de rejeitos são potenciais indutores de alterações na qualidade dos recursos hídricos, e podem promover riscos à saúde das populações expostas ao longo de muitos anos (CARVALHO *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2021; WANDERLEY *et al.*, 2016).

Os rejeitos de mineração podem conter metais como o arsênio, o cádmio, o cromo e o mercúrio. Os metais e os compostos de metais apresentam toxicidade, e o fator determinante é o grau de exposição a essas substâncias em relação ao tempo (MUNIZ, OLIVEIRA-FILHO, 2006). Além das populações humanas, os animais aquáticos podem sofrer os fenômenos de bioacumulação e biomagnificação de metais. Alguns peixes que se encontram no topo da cadeia alimentar aquática podem armazenar metais e passá-los para os seres humanos por meio da alimentação (REPULA *et al.*, 2012).

A utilização de parâmetros biológicos para aferir a qualidade da água se baseia nas respostas dos

organismos em relação ao meio onde vivem. Uma vez que rios estão sujeitos a inúmeras perturbações, a biota aquática reage a esses estímulos, sejam naturais ou antropogênicos (CREADO, 2018; GRUBER *et al.*, 1980; MAGALHÃES, FILHO, 2008).

Para a compreensão da ação tóxica de determinados compostos sobre diferentes ecossistemas, utilizam-se os bioensaios. Entre os bioensaios comumente utilizados em ações de biomonitoramento ambiental, destacam-se os ensaios de genotoxicidade (BOLOGNESI, 2003; KIER, 2015).

O modelo de estudo *Allium cepa*, amplamente utilizado em ensaios de genotoxicidade, é um importante organismo-teste para o biomonitoramento ecotoxicológico, uma vez que possui baixo custo, não exige equipamentos elaborados para a manutenção e apresenta boa correlação com resultados de outros testes de genotoxicidade e mutagenicidade (CHANDRA *et al.*, 2005). O teste do *Allium cepa* é utilizado em análises de medicamentos, fitoterápicos e na avaliação da qualidade de águas de rios (JESUS, ZAMBERLAN, 2018; RODRIGUES, DALZUCHIO; GEHLEN, 2016; SILVA *et al.*, 2019).

Em contexto de pós acidente ambiental em larga escala, a utilização de bioindicadores para avaliação da toxicidade da água potável, proveniente do Rio Doce e distribuída às populações por meio do Serviço Autônomo de Água e Esgoto (SAAE), é de grande relevância para identificação de possíveis riscos à saúde e qualidade de vida das populações. Adicionalmente, alterações físico-químicas da água podem trazer riscos a nível molecular, aumentando o risco de toxicidade ao material genético dos organismos.

Desta forma, objetivo deste estudo foi avaliar os parâmetros físico-químicos e de genotoxicidade da água potável distribuída à população de Governador Valadares, Minas Gerais, pós rompimento da barragem de Mariana.

Dentre os motivos para a realização do estudo em Governador Valadares destacamos que é a maior cidade em número de habitantes dentre as atingidas pelo vazamento de 2015 e a captação de água para distribuição à população é majoritariamente do Rio Doce. Adicionalmente, a população da cidade mantém uma desconfiança em relação à qualidade da água distribuída, de forma que o debate permanece ativo até os dias atuais e o tema de interesse público. O Rio Doce é considerado símbolo da cidade de Governador Valadares, sendo grande atrativo cultural, ambiental e turístico.

MÉTODO

Amostragens

Amostras de água potável foram coletadas no ano 2022, meses de março (período chuvoso) e julho (período seco), seguindo as recomendações do “Guia Nacional de Coleta e Preservação de amostras” desenvolvido pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), Agência Nacional de Águas (ANA) em 2012 (BRASIL, 2012), da Portaria GM/MS Nº 888 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021) e da nota técnica 004/17 do Instituto Nacional de Meteorologia, 5º Distrito de Meteorologia/Minas Gerais/Belo Horizonte e Seção de Análise e Previsão do Tempo – SEPPE (INMT, 2017).

Foram coletadas amostras de água potável da torneira de pontos estratégicos e de abrangência populacional atendidos por cada uma das três redes de distribuição de água da cidade de Governador Valadares, Minas Gerais, denominadas Estações de Tratamento de Água (ETAs): 1) ETA Central, localizada na porção central do município; 2) ETA Vila Isa, 4372+VP Vila Isa, Gov. Valadares - MG e 3) ETA Santa Rita, 32W8+VV Santa Rita, Gov. Valadares - MG.

Os três pontos estratégicos e de abrangência populacional selecionados para a coleta das amostras foram: 1) terminal rodoviário, atendido pela ETA Central; 2) Aeroporto de Governador Valadares, atendido pela ETA Santa Rita e 3) Hospital Bom Samaritano, atendido pela ETA Vila Isa.

As coletas de amostras de água potável foram realizadas, em réplica, nos períodos chuvoso (março de 2022) e seco (julho de 2022), considerando o regime de sazonalidade da região de Governador Valadares na redução de vieses. Duas amostras de água potável foram coletadas de cada um dos três pontos estratégicos e de abrangência populacional selecionados.

Espécimes de *Allium cepa*

Os espécimes de *Allium cepa* utilizados no estudo apresentaram tamanho uniforme, a mesma origem, saudáveis, orgânicos e não germinados. Antes da realização dos experimentos, os catafilos externos secos dos espécimes foram removidos com bisturi, de forma que a área radicular não fosse danificada.

Análises físico-químicas da água potável

As análises físico-químicas de potencial de hidrogênio (pH), de condutividade, de alcalinidade, de turbidez, de ferro total, de manganês total, de gás carbônico, de dureza, de cálcio, de magnésio, de cloreto, de acidez total, de fluoreto, de nitrato e de nitrito foram realizadas nas amostras de água potável dos três pontos estratégicos e de abrangência populacional selecionados.

As análises físico-químicas foram realizadas em colaboração com o Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares e em conformidade com a Portaria GM/MS N0 888. As análises foram incluídas no estudo para avaliar se, em caso de efeito positivo de genotoxicidade, haveria correlação com algum parâmetro físico-químico.

Teste do *Allium cepa*

O teste do *Allium cepa* foi realizado de acordo com os protocolos propostos por Grant (1982) e Rank e Nielsen (1997), com pequenas modificações da técnica. Os bulbos foram colocados em processo de germinação e alocados em recipientes apropriados, com a parte inferior mergulhada nas soluções aquosas controle ou

nas soluções aquosas teste. Cada experimento utilizou três bulbos de cebola (um para cada tratamento), além do controle negativo (água mineral de fornecedor padronizado) e do controle positivo (solução de sulfato peróxido de hidrogênio a 0,03% diluído em água mineral).

Antes da exposição dos espécimes de *Allium cepa* às soluções-teste e respectivos controles negativo e positivo, as raízes de cebola ficaram imersas por 48 horas em água mineral e, ao final do tempo, as raízes de cada exemplar de cebola foram medidas para posterior comparação com as 48 horas de exposição dos espécimes de *Allium cepa* às soluções-teste e respectivos controles negativo e positivo. Ao final do tempo de exposição, as raízes de cada exemplar de cebola foram novamente medidas para a avaliação da citotoxicidade.

Após a mensuração do parâmetro citotoxicidade, as raízes foram cortadas a 1 cm do ápice, e a coleta de quatro a cinco raízes por bulbo foi realizada. Posteriormente foram imersas em solução fixadora Carnoy (etanol/ácido acético - 3: 1) durante o período de 24 horas. Em seguida, as raízes foram mergulhadas em etanol 70% (etanol/água - 3:1) e conservadas em geladeira até o momento da preparação das lâminas. O teste foi conduzido em temperatura de 25° C e sem iluminação direta. Para o preparo das lâminas, duas pontas de raízes de cada amostra foram retiradas do etanol 70% e colocadas sobre a lâmina de vidro. Foram adicionadas duas gotas do corante carmim acético a 1% (ácido acético/carmim 99:1). O processo de coloração teve duração de 10 minutos e, em seguida, foi adicionada uma lamínula. O squash (esmagamento manual) do material foi realizado com a compressão do dedo polegar em lâmina. As bordas das lamínulas foram seladas com esmalte para produção de lâminas de material permanente.

As lâminas foram analisadas ao microscópio óptico. Os parâmetros avaliados no teste foram o índice mitótico (IM), a frequência de aberrações cromossômicas (AC) no ciclo mitótico e a presença de micronúcleos (MN)

em 1000 células. As frequências de AC e MN podem indicar a presença de genotoxicidade. O IM corresponde à relação entre o número de células em divisão celular e o total de células observadas, em porcentagem. Para a análise de AC, as aberrações cromossômicas do tipo fragmentos cromossômicos, pontes e atrasos no processo de divisão celular foram consideradas. Todos os registros de aberrações cromossômicas foram reunidos em uma categoria para possibilitar a avaliação das AC como um único *endpoint*.

Análise dos resultados

Os resultados obtidos foram analisados por meio de teste de variância (ANOVA) e pós-teste de comparação múltipla de Tukey, com o auxílio do programa GraphPad versão Prism Free Trial. O valor de $p < 0,05$ foi considerado

estatisticamente significativo para os parâmetros avaliados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análises físico-químicas da água potável

A Tabela 1 mostra o resultado comparado das análises físico-químicas das amostras de água potável.

As análises físico-químicas apresentaram-se em conformidade com os padrões da Portaria GM/MS Nº 888 nas três amostras de água potável avaliadas. A portaria estabelece que a água para consumo humano não está apenas relacionada à ingestão, mas também à preparação e produção de alimentos e higiene pessoal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Tabela 1: Análises físico-químicas comparadas das amostras de água potável coletadas nas ETAS Centro, Santa Rita e Vila Isa

| Parâmetros | Amostra 1 (ETA Centro) | Amostra 2 (ETA Santa Rita) | Amostra 3 (ETA Vila Isa) | Padrões Portaria GM/ MS nº 888* |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| pH | 6,44 | 6,19 | 6,51 | 6,0 a 9,5 |
| Condutividade | 0,361 | 0,362 | 0,363 | Até 1,0 |
| Alcalinidade hidróxidos (mg/L) | 13,0 | 15,0 | 12,0 | - |
| Alcalinidade carbonatos (mg/L) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | - |
| Alcalinidade bicarbonatos (mg/L) | 13,0 | 15,0 | 12,0 | - |
| Turbidez (NTU) | 3,5 | 3,5 | 3,5 | Até 5,0 |
| Ferro total (mg/L) | 0,01 | 0,01 | 0,02 | Até 0,3 |
| Manganês total (mg/L) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | Até 0,1 |
| Gás carbônico (mg/L) | 10,0 | 20,0 | 8,0 | - |
| Dureza (mg/L) | 36,0 | 32,0 | 34,0 | Até 500,0 |
| Cálcio (mg/L) | 21,6 | 19,2 | 20,4 | Até 300,0 |
| Magnésio (mg/L) | 14,4 | 12,8 | 13,6 | Até 250,0 |
| Cloreto (mg/L) | 200,0 | 190,0 | 205,0 | - |
| Acidez total (mg/L) | 10,0 | 9,0 | 7,0 | Até 1,0 |
| Fluoreto (mg/L) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | Até 1,0 |
| Nitrato (mg/L) | 0,01 | 0,02 | 0,03 | Até 1,0 |
| Nitrito (mg/L) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | Até 1,0 |

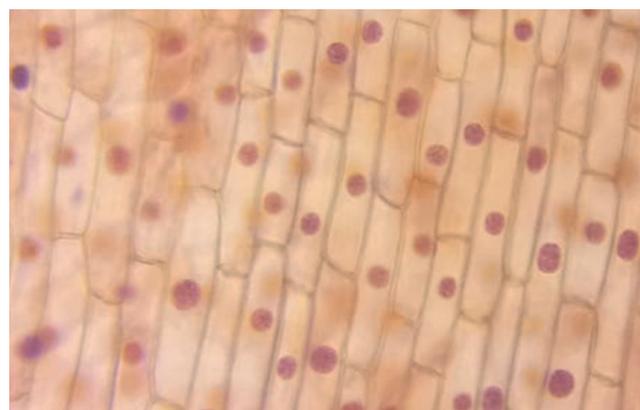
ETA= Estação de Tratamento de água. pH= potencial de hidrogênio. *Portaria GM/MS Nº 888, de 2021: consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.

Os resultados físico-químicos obtidos neste estudo trazem informações relevantes sobre a qualidade da água potável distribuída à população de Governador Valadares pós acidente ambiental, indicando que as amostras avaliadas se encontram dentro dos padrões de potabilidade e aptas ao consumo da população. Possíveis alterações nos parâmetros físico-químicos, como o aumento das concentrações de ferro e/ou manganês, poderiam ter sido observadas nas amostras de água em decorrência do acidente ambiental de 2015. No entanto, o tratamento da água, a característica da coleta (água superficial ou profunda) ou o lixiviamento podem ter interferido nas concentrações obtidas neste estudo.

Teste do *Allium cepa*

A Figura 1 mostra uma lâmina de raiz de cebola (*Allium cepa*) produzida ao longo do experimento.

Para a aferição do parâmetro citotoxicidade, as raízes de cada exemplar de cebola foram medidas antes e após a exposição às substâncias-teste para comparação do crescimento.



Os resultados da avaliação do parâmetro citotoxicidade estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Avaliação do parâmetro de citotoxicidade por meio da comparação entre os tamanhos das raízes de *Allium cepa* antes e 48 horas após exposição às soluções-teste (amostras de água potável) e controles positivo e negativo.

| EXPERIMENTO 1 – período chuvoso (março 2022) | | |
|--|---|---|
| Amostras | Antes da exposição às soluções-teste e controles (cm) | Após 48 de exposição às soluções-teste e controles (cm) |
| Controle negativo | 2,1 | 6,3* |
| Controle positivo | 2,3 | 2,4 |
| ETA Centro | 2,8 | 5,9* |
| ETA Santa Rita | 1,9 | 4,0* |
| ETA Vila Isa | 1,3 | 3,9* |
| EXPERIMENTO 2 – período seco (julho 2022) | | |
| Amostras | Antes da exposição às soluções-teste e controles (cm) | Após 48 de exposição às soluções-teste e controles (cm) |
| Controle negativo | 2,4 | 5,6* |
| Controle positivo | 1,8 | 1,9 |
| ETA Centro | 2,3 | 4,1* |
| ETA Santa Rita | 3,3 | 5,3* |
| ETA Vila Isa | 3,3 | 4,8* |

Controle negativo = água destilada; controle positivo = peróxido de hidrogênio a 0,03%; ETA = Estação de Tratamento de Águas. ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$. *Significativamente diferente em relação ao tratamento ou controle antes da exposição.

Tabela 2: Índice mitótico (IM), frequência de aberrações cromossômicas (AC) e micronúcleos (MN) avaliados em 1000 células de *Allium cepa* imersas nas amostras de água potável obtidas da ETA Centro, ETA Santa Rita, ETA Vila Isa e seus respectivos controles negativo e positivo

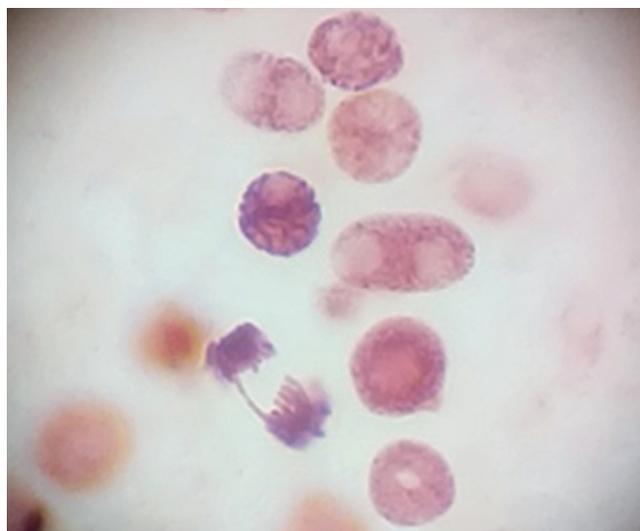
| EXPERIMENTO 1 – período chuvoso (março 2022) | | |
|--|---|---|
| Amostras | Antes da exposição às soluções-teste e controles (cm) | Após 48 de exposição às soluções-teste e controles (cm) |
| Controle negativo | 2,1 | 6,3* |
| Controle positivo | 2,3 | 2,4 |
| ETA Centro | 2,8 | 5,9* |
| ETA Santa Rita | 1,9 | 4,0* |
| ETA Vila Isa | 1,3 | 3,9* |

| EXPERIMENTO 2 – período seco (julho 2022) | | |
|---|---|---|
| Amostras | Antes da exposição às soluções-teste e controles (cm) | Após 48 de exposição às soluções-teste e controles (cm) |
| Controle negativo | 2,4 | 5,6* |
| Controle positivo | 1,8 | 1,9 |
| ETA Centro | 2,3 | 4,1* |
| ETA Santa Rita | 3,3 | 5,3* |
| ETA Vila Isa | 3,3 | 4,8* |

Controle negativo = água destilada; controle positivo = peróxido de hidrogênio a 0,03%; ETA = Estação de Tratamento de Águas. ANOVA, pós-teste de Tukey, $p < 0,05$. *Significativamente diferente em relação ao tratamento ou controle antes da exposição.

O índice mitótico (IM = Número de células em divisão/1000 células) é um parâmetro indicador de proliferação adequada das células. Nos experimentos 1 e 2, realizados nos períodos seco e chuvoso, os IM mostraram uma taxa de divisão celular acima de 15%, possibilitando a avaliação das frequências de AC e MN.

Na avaliação das AC foram quantificados os seguintes parâmetros: pontes anafásicas e cromossomos retardatários. Para a avaliação de MN foram consideradas as visualizações de quebras cromossômicas e migração de cromossomos inteiros. A Figura 2 mostra uma ponte anafásica, um dos parâmetros de avaliação de AC.



Os resultados das avaliações genotóxicas e mutagênicas no teste do *Allium cepa* mostraram que as três amostras de água potável, coletadas de distintos pontos estratégicos da cidade de Governador Valadares, não indicaram frequência significativa de AC e MN, tanto no período chuvoso quanto no período seco.

Alterações a nível molecular são potenciais agentes nocivos ao material genético dos organismos e idealmente devem ser avaliadas para monitorar a segurança e saúde das populações, assim como possíveis implicações futuras (PARVAN *et al.*, 2020).

Mesmo os resultados deste estudo sugerindo ausência de efeitos citotóxicos e genotóxicos nas amostras de água potável provenientes do rio Doce, é importante destacar a importância do monitoramento periódico de águas de rios que abastecem as populações, especialmente no contexto de acidente ambiental de larga escala como o ocorrido em 2015.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram que a água potável da cidade de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil, representadas pelas amostras das estações de tratamento Centro, Santa Rita e Vila Isa, não apresentaram toxicidade, genotoxicidade ou mutagenicidade nos parâmetros avaliados e encontram-se dentro dos padrões de potabilidade em relação às análises físico-químicas. Recomenda-se o monitoramento periódico de genotoxicidade da água potável distribuída às populações. Os resultados obtidos neste estudo colaboram com informações científicas sobre a segurança e qualidade da água potável distribuída no município de Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Agradecimento à Faculdade Pitágoras de Governador Valadares pela execução do trabalho; à Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, pela parceria; e à FUNADESP pelo suporte financeiro ao projeto n0 3152/2021.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, F.A.; CHASIN, A.M. **As bases toxicológicas da Ecotoxicologia**. São Paulo, 2004.
- BOLOGNESI, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. **Mutation Research**, v. 543, n. 3, p. 251-272, 2003. DOI: 10.1016/s1383-5742(03)00015-2
- CARVALHO, M.S. Concentração de metais no Rio Doce em Mariana, Minas Gerais, Brasil. **Acta Brasiliensis**, v.1, n.3, p. 37-41, 2017. DOI: <https://doi.org/10.22571/Actabra13201758>
- BRASIL. COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO E AGÊNCIA NACIONAL DE ÁGUAS. **Guia Nacional de coleta e preservação de amostras**. São Paulo, 2012.
- CREADO, E.S.J. **Vidas de rio e de mar: pesca, desenvolvimentismo e ambientalização**. 1. ed. Vitória: ProEx, v. 1, 2018.
- CHANDRA, S.; CHAUHAN, L.K.S.; MURTHY, R.C.; SAXENA, P.N.; PANDE, P.N.; GUPTA, S.K. Comparative biomonitoring of leachates from hazardous solid waste of two industries using Allium test. **Science of Total Environment**, v. 347, n. 1-3, p. 46-52, 2005. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2005.01.002
- DUFFUS, J.H. Environmental Toxicology and Ecotoxicology. In: WHO/IPCS. World Health Organization/International Programme on Chemical Safety. **Environmental Health** Serie 10. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1986.
- GRANT, W. F. Chromosome aberration assays in Allium. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. **Mutation Research**, v. 99, n. 3, p. 273-291, 1982. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(82\)90046-X](https://doi.org/10.1016/0165-1110(82)90046-X).
- GRUBER, D.; CAIRNS, J.; DICKSON, K.L.; HENDRICKS, A.C.; MILLER, W.R. Recent concepts and development of an automated biological monitoring system. **Journal (Water Pollution Control Federation)**, v. 52, n. 3, p. 465-471, 1980.
- INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA, 5º DISTRITO DE METEOROLOGIA/MINAS GERAIS/BELO HORIZONTE e SEÇÃO DE ANÁLISE E PREVISÃO DO TEMPO – SEPPE, nota técnica 004/17, 2017.

JESUS, A.M.; ZAMBERLAN, C.R. Genotoxicidade do diazepam e potencial de reversão do Ginkgo biloba pelo método Allium cepa. **Revista Saúde- UNG-SER**, v.12, n.1, p.1-2, 2018.

KIER, L. D. Review of genotoxicity biomonitoring studies of glyphosate-based formulations. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 45, n. 3, p. 209-218, 2015. DOI: 10.3109/10408444.2015.1010194

MAGALHÃES, D.P.; FILHO, A.S.F. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. **Oecologia Brasiliensis**, v. 12 (3), p. 355-381, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS Nº 888, de 4 de maio de 2021. Altera o Anexo XX da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Link de acesso: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2021/prt0888_07_05_2021.html. Acessado em: 02 jun 2023.

MUNIZ, D.H.F.; OLIVEIRA-FILHO, E.C. Metais pesados provenientes de rejeitos de mineração e seus efeitos sobre a saúde e o meio ambiente. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 4, n.1/2, p. 83-100, 2006.

PARVAN, L.G.; LEITE, G.T.; FREITAS, T.B.; PEDROSA, P.A.A.; CALIXTO, J.S.; AGOSTINHO, L.A. Bioensaio com Allium cepa revela genotoxicidade de herbicida com flumioxazina. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.11, p.1:e202000544, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223202000544>

RANK, J.; NIELSEN, M. H. Allium cepa anaphase-telophase root tip chromosome aberration assay of N-methyl-N-nitrosourea, maleic hydrazide, sodium azide, and ethyl methanesulfonate. **Mutation Research**, v. 390, n. 1-2, p. 121-127, 1997. DOI: 10.1016/s0165-1218(97)00008-6

REPULA, C.M.M.; CAMPOS, B.K.; GANZAROLLI, E.M.; LOPES, M.C.; QUINÁIA, S.P. Biomonitoramento de Cr e Pb em peixes de água doce, **Química Nova**, v.35, n.5, p. 905-909, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000500008>

RODRIGUES, G.Z.P.; DALZUCHIO, T.; GEHLEN, G. Uso do bioensaio com Allium cepa L. e análises físico-químicas e microbiológicas para avaliação da qualidade do Rio da Ilha, RS, Brasil. **Acta Toxicológica Argentina**, v.24, n.2, p.97-104, 2016.

SILVA, J.D.A.N.; VIEIRA, C.R.; HEREDIA-VIEIRA, M.C.; BARUFATTI, S.C.; CRISPIM, A.; FRANCISCO, B.A.; VIANA, L.F.V; CARDOSO, L.F.; LIMA, C.A. Propriedades toxicológicas de um extrato aquoso de folhas de Aristolochia triangularis utilizando os bioensaios de letalidade com Artemia salina e Allium cepa. **Ciência Rural**, v.49, n.8, e20190091, 2019. DOI: 10.1590/0103-8478cr2019009

SOARES, A.F.S; SOUZA, L.P.S. Contaminação das águas de abastecimento público por poluentes emergentes e o direito à saúde. **Revista de Direito Sanitário**, v. 20, n.2, p. 100-133, 2019. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v20i2p100-133>

SOUZA, I.B.S.; OLIVEIRA, L.L.F.; THOMÉ, R.G.; SANTOS, H.B.; PAIVA, M.C.; CHEQUER, F.M.D. Poluição hídrica e seu potencial genotóxico: Uma análise da bacia do rio Doce após o rompimento da barragem de Fundão. **Research, Society and Development**, v. 10, n.7, p. e17010716374, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16374>

WANDERLEY, L.J; MANSUR, M.S; MILANEZ, B.; PINTO, R.G. Desastre da Samarco/Vale/BHP no Vale do Rio Doce: aspectos econômicos, políticos e socioambientais. **Ciência e Cultura**, v. 68, n. 3, p. 30-35, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602016000300011>

Figura 1: Lâmina de raiz de cebola (Allium cepa) evidenciando as paredes celulares e núcleos.

Figura 2: Ponte anafásica como indicadora de aberração cromossômica (AC).

Dor crônica não oncológica e a crise dos opioides: revisão narrativa.

Non-cancer chronic pain and the opioid crisis: narrative review

Paloma Bellucci Ortolan¹; Rita Barradas Barata^{2*}

1. Mestrado Profissional em Saúde Coletiva. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-6949-0373.

2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), Departamento de Saúde Coletiva, São Paulo, SP, Brasil. ORCID:
0000-0002-7215-9788.

***Autor correspondente:** Rita Barradas Barata. ORCID: 0000-0002-7215-9788. Rua Dr. Cesário Mota JR, 6º andar - sala 11 - Santa Cecília, São Paulo, SP, telefone: (11) 3367-7776. E-mail: rita.barradasbarata@gmail.com

Data de Submissão: 23/01/2023; Data do Aceite: 31/10/2023

Citar: ORTOLAN, P.B.; BARATA, R.B. Dor crônica não oncológica e a crise dos opioides: revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 10-29, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-2>

RESUMO

Esta revisão narrativa apresenta uma série de aspectos relacionados com a ampliação do uso de medicamentos opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica. O objetivo principal foi analisar o conhecimento atual sobre os potenciais riscos do uso prolongado de opioides com ênfase no desenvolvimento de tolerância, intoxicações e overdoses fatais. A revisão foi construída através da integração de resultados de pesquisa populacional publicadas sobre o tema, protocolos clínicos para o manejo da dor crônica e o relatório da comissão Stanford-Lancet sobre a crise dos opioides na América do Norte. Foram discutidos alguns aspectos relativos à dor crônica não oncológica, as características dos opioides naturais, semissintéticos e sintéticos, questões relacionadas a prescrição de opioides para dor crônica não oncológica, a crise observada nos Estados Unidos e Canadá nos últimos 25 anos, o risco da ocorrência em outros países e algumas propostas para o enfrentamento do problema. Tendo em vista a complexidade do problema, as diversas interações entre o uso clínico e o uso recreativo desses narcóticos, e a falta de evidências científicas sólidas sobre a efetividade do tratamento para dores crônicas, conclui-se pela necessidade de maior desenvolvimento técnico e científico visando o atendimento da necessidade de saúde e a redução dos riscos associados.

Palavras-chave: Dor crônica; Analgésicos opioides; Prescrições; Epidemia de Opioides.

ABSTRACT

This narrative review presents a series of aspects related to the expansion of the use of opioid drugs for the treatment of chronic non-cancer pain. The main objective was to analyze current knowledge about the potential risks of prolonged use of opioid medications with an emphasis on the development of tolerance, poisoning, and fatal overdoses. The review was built through the integration of population research results published on the subject, clinical protocols for the management of chronic pain and the report of the Stanford-Lancet commission on the opioid crisis in North America. Some aspects related to chronic non-cancer pain were discussed as to the characteristics of natural, semi-synthetic, and synthetic opioids; their prescription; the crisis observed in the United States and Canada in the last 25 years, and the risk of occurrence in other countries, as well as some proposals to face this problem. It is relevant to the complexity of the problem the different interactions between the clinical use and the recreational one of these narcotics, and the lack of solid scientific evidence on the effectiveness of the treatment for chronic pain, it is concluded that there is a need for greater technical and scientific development aimed at meeting health needs and reducing associated risks.

Keywords: Chronic pain; Analgesics, Opioid; Prescriptions; Opioid Epidemic.

INTRODUÇÃO

Os anos 2000 testemunharam aumento dramático na prescrição de analgésicos opioides, principalmente para dor crônica não oncológica, bem como aumento no vício, desvio e overdose fatal. Houve um aumento mundial de 200% nas mortes relacionadas a overdoses de drogas envolvendo analgésicos opioides e heroína, de 2000 a 2014. (MARRA *et al.*, 2018) Os americanos são os maiores usuários de opiáceos, consumindo 80% do suprimento global. (MANCHIKANTI *et al.*, 2010)

Consideramos importante chamar a atenção da comunidade de profissionais para os efeitos devastadores que o uso indiscriminado e sem controle, de medicamentos opioides para o tratamento de dor crônica não oncológica representa, do ponto de vista dos seus efeitos deletérios em âmbito individual e populacional. (HUMPHREYS *et al.*, 2020)

A maioria da literatura disponível é de origem norte-americana, quase que exclusivamente do Canadá e Estados Unidos, havendo ainda informações insuficientes para o Brasil. Esperamos com essa revisão traçar um retrato da complexidade do problema ressaltando a necessidade de tratamento adequado da dor crônica, porém com grande responsabilidade por parte dos profissionais e das autoridades sanitárias, tendo em vista as inter-relações entre o consumo clinicamente prescrito e o uso ilegal e os riscos crescentes de overdoses fatais, quadros graves de intoxicação, habituação e dependência.

A questão central tratada nesta revisão é a prevalência da dor crônica de natureza não oncológica e o uso de opioides em seu tratamento, bem como os riscos associados a este uso, com ênfase na caracterização da chamada crise dos opioides, observada nos Estados Unidos e Canadá nos últimos 25 anos.

METODOLOGIA

Os artigos e documentos técnicos utilizados na elaboração da revisão foram identificados a partir de busca na base do PubMed de artigos em inglês, espanhol, português, italiano ou francês. Os descritores utilizados na busca foram: *opioids*, *opioid prescription*, *opioid use*, *opioid crisis*, *opioid epidemic*, *chronic pain*. O período de publicação foi definido entre 1990 e 2020. Foram incluídos artigos com enfoque populacional ou de saúde pública. Não foram incluídos textos exclusivamente farmacológicos ou clínicos.

Os documentos foram selecionados a partir da pertinência à temática e da qualidade metodológica, além de descartar aqueles que revelavam nítido conflito de interesses, dos autores ou do veículo de divulgação.

A revisão narrativa se destina a integrar evidências provenientes da análise qualitativa de artigos e documentos técnicos. Optou-se pela análise documental e pela técnica de análise categorial temática a fim de garantir maior rigor metodológico e por permitir o uso de avaliação crítica de evidência científica na identificação e organização das informações necessárias para responder as questões levantadas nos objetivos do estudo.

A revisão está organizada nos seguintes tópicos: necessidade de tratamento para dor crônica, opioides, prescrição de opioides, características epidemiológicas da crise, riscos de disseminação para outros países e as estratégias para minimizar os efeitos da crise e para evitar que ela ocorra onde ainda não está instalada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dor Crônica não oncológica

Dores agudas associadas a doença, lesão ou cirurgia recente, geralmente regredem com a recuperação dos tecidos afetados, enquanto na dor crônica, envolvendo aspectos neurológicos, emocionais e comportamentais, os sintomas podem perdurar por três meses ou mais, produzindo algum grau de limitação ou incapacidade, com reflexos negativos sobre a qualidade de vida, a funcionalidade e o desempenho social (AMDG, 2015).

A dor é uma das razões mais frequentes para adultos procurarem assistência médica. Por ser um processo complexo, influenciado por múltiplos fatores, a efetividade de diferentes tratamentos depende do tipo de dor e das condições subjacentes. A dor crônica pode ser acompanhada de transtornos mentais e abuso de substâncias legais ou ilegais. Parece haver maior risco de ideação suicida e suicídio em pacientes com dor crônica (DOWELL *et al.*, 2022).

A dor pode permanecer não diagnosticada em diferentes subgrupos da população, havendo diferentes probabilidades de obter tratamento adequado para diferentes grupos raciais ou étnicos, mulheres, idosos, pessoas com déficit cognitivo, usuários de drogas, pessoas com transtornos mentais, pacientes em estado terminal e outras situações (DOWELL *et al.*, 2022).

Vários inquéritos populacionais têm buscado aferir a prevalência da dor, crônica ou não, na população adulta. Estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990 apontaram frequências altas de dores musculares e articulares, afetando distintos segmentos corporais, destacando-se as dores na coluna cervical ou lombar (ROSSETO *et al.*, 1999).

Os problemas crônicos de coluna têm recebido maior atenção sendo apontados em 2010 como a principal causa de anos perdidos por incapacidade. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada no Brasil em 2013, aproximadamente 25 milhões de adultos apresentavam problemas de coluna (ROMERO *et al.*, 2018).

Dores crônicas na coluna foram relatadas por 18,5% dos entrevistados pela Pesquisa Nacional de Saúde, com a prevalência de 15,5% em adultos do sexo masculino (IC95%: 14,7-16,4) e 21,1% em mulheres adultas (IC95%: 21,2-22,0). Os fatores associados foram ter 65 anos ou mais (OR=6,06) e estado de saúde ruim ou péssimo (OR=5,0 e OR=8,6), provavelmente por causalidade reversa. Outras condições associadas foram o sobrepeso e a obesidade, hipertensão arterial e hipercolesterolemia, e exercer atividade física pesada no trabalho ou no domicílio. A prevalência foi inversamente proporcional ao nível de escolaridade (MALTA *et al.*, 2017).

Em 2014 a prevalência de dor crônica não oncológica na Alemanha foi de 28,3 para cada 100 adultos, sendo que 7,3% tinham dor crônica incapacitante. As síndromes mais frequentes foram a dor lombar e as osteoartrites (PETZKE *et al.*, 2020). O problema da dor crônica representa um custo anual de US\$ 500 bilhões nos Estados Unidos e de £ 12 bilhões no Reino Unido (TODD *et al.*, 2018).

O problema da dor crônica não oncológica é extremamente complexo envolvendo uma condição produzida por um conjunto muito amplo de determinantes, com grande variedade de apresentações, sem dispor de meios objetivos de diagnóstico e com ampla gama de terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas disponíveis sem uma clara demonstração de efetividade.

O que são os opioides?

O uso do ópio como analgésico com finalidades medicinais e recreacionais ocorre há milhares de anos. O ópio contém em sua composição vários alcaloides como morfina, codeína, tebaína, papaverina, e outros, com efeitos analgésicos, antidiarreicos e produtores de euforia. Estes produtos naturais são chamados de opiáceos (AMB, 2012; SILVA, MARINHO, 2020).

A identificação da estrutura química da morfina tornou possível o desenvolvimento dos opioides semissintéticos, derivados químicos obtidos com modificações parciais da estrutura química da morfina (heroína, hidroxiconona, oxicodona e oximorfona). Os opioides sintéticos são totalmente desenvolvidos em laboratório, não dependendo mais do produto natural, e incluem o fentanil, a meperidina, o propoxifeno, a metadona e o tramadol (AMB, 2012, SILVA, MARINHO, 2020).

Os opioides passaram a ter indicação terapêutica ampliada para dor crônica oncológica e cuidados paliativos, situações em que a intensidade da dor e o menor tempo potencial de uso continuado, tornavam os benefícios maiores do que os riscos de abuso e dependência. Os sintéticos como a metadona passaram a ser indicados também em programas de desintoxicação para o tratamento da dependência (AMB, 2012).

A Organização das Nações Unidas (ONU) estima que, em 2019, 53 milhões de pessoas consumiram opioides. Entre 2009 e 2017, 62 novos opioides sintéticos foram registrados, dos quais 48 são análogos do fentanil (SILVA, MARINHO, 2020).

A partir de meados dos anos 1980, houve forte movimento de diferentes segmentos incluindo profissionais médicos, sociedades científicas, grupos de defesa de pacientes, indústria

farmacêutica, para que ao uso de opioides fosse ampliado para pacientes com dor crônica não oncológica apesar dos riscos que o uso prolongado poderia apresentar em termos de abuso e dependência (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

A ampliação da indicação produziu aumento das prescrições e do consumo de opioides de uso terapêutico e criou um mecanismo de escape do mercado legal para o mercado ilegal de narcóticos vindo a se constituir em um novo problema de saúde pública.

A prescrição de opioides para a dor crônica não oncológica

Durante os anos 1990, as restrições à prescrição de opioides para dor crônica não oncológica foram amenizadas e vários protocolos para o manejo da dor, em pacientes hospitalizados ou em acompanhamento ambulatorial, implementados pela *Joint Commission on Accreditation of Health Care*, em 2000, levaram as sociedades médicas a defenderem o uso de opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na primeira década do século XXI, permaneciam as preocupações quanto à eficácia do uso prolongado, os efeitos fisiológicos indesejáveis, e efeitos adversos como a tolerância, o abuso e as overdoses fatais (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). O crescimento exponencial das prescrições nos Estados Unidos e Canadá, resultaram em consumo desproporcional, de modo que os americanos, que correspondem a apenas 4,6% da população mundial consumiam 80% do suprimento global de opioides, 99% do suprimento de hidrocodona e 70% dos opioides ilegais (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). O Canadá é o segundo país com maior consumo de opioides, com um em cada 5 adultos já tendo recebido uma prescrição, e um em cada 8, terem um amigo ou familiar que se tornou

dependente em 5 anos após o uso (ABDESSELAM *et al.*, 2018).

Entre 1997 e 2007, nos Estados Unidos, a venda no varejo de medicamentos contendo opioides aumentou de 50 milhões de gramas para 126 milhões, crescendo 149% em 10 anos. As vendas médias per capita passaram de 74 mg/pessoa ano em 1997 para 369 mg/pessoa ano em 2007, aumentando a dosagem dispensada em 402%. O inquérito nacional de uso de drogas, realizado em 2008, estimou que cerca de 20 milhões de americanos com 12 anos e mais consumiram drogas nos 30 dias que antecederam o inquérito (consumo atual) incluindo medicamentos prescritos e drogas ilegais. Cerca de 4,7 milhões haviam consumido medicamentos para controle da dor. O número de novos usuários de opioides foi estimado em 2 milhões sendo aproximadamente 500 mil apenas para a oxycodona. A prevalência de uso foi maior entre homens jovens, desempregados, residindo em grandes áreas metropolitanas. Grupos com risco extremamente alto foram os presidiários (27,8%) e os indivíduos em liberdade condicional (34%), pessoas com problemas mentais maiores (30%) ou estresse psicológico severo (19%) (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

As fontes de obtenção de medicamentos opioides prescritos, por indivíduos que não eram os titulares das prescrições incluíam: obtenção gratuita de parentes ou amigos para quem a prescrição havia sido feita (51%); 9% compraram os comprimidos de parentes ou amigos e 5% roubaram. Apenas 4% obtiveram os medicamentos por meio de traficantes e menos de 0,5% compraram os medicamentos pela internet. Deste modo, ficou patente o que se convencionou chamar de porta giratória entre a prescrição legal e o consumo ilegal de medicamentos

opioides, ou a diversificação das prescrições para indivíduos sem recomendação médica para o uso do medicamento (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na ausência de evidências científicas sobre a efetividade e segurança do uso de opioides no manejo da dor crônica não oncológica, os defensores da terapêutica se baseiam na reconhecida eficácia dos opioides como analgésicos nas situações agudas e na experiência dos profissionais que tratam pessoas com dependência, indicando que esses indivíduos podem levar uma vida relativamente normal do ponto de vista do trabalho e das relações sociais. Entretanto, o desenvolvimento de tolerância, bastante frequente em regimes mais longos, leva ao aumento progressivo das dosagens, aumentando o risco de intoxicação, adição e overdose (MANCHIKANTI *et al.*, 2010).

Na Austrália, o uso de opioides aumentou entre 2006 e 2015, 51% em relação à dosagem consumida, 44% na dispensação, 238% na dispensação de drogas mais potentes, enquanto o uso de opioides fracos permaneceu constante ou declinou (SHIPTON *et al.*, 2018).

Na Alemanha o número de prescrições também aumentou na primeira década do século XXI, passando de 3,31% para 4,53% das prescrições, considerando todos os tipos de narcóticos. Excluindo a codeína, o aumento foi de 5,9% e entre 2006 e 2010 os adesivos de fentanil foram os opioides fortes mais prescritos no país (SHIPTON *et al.*, 2018).

Na Noruega houve grande aumento das prescrições, principalmente na população geriátrica, passando de 8,6 por mil em 2005 para 13,3 por mil em 2010. Os opioides mais prescritos foram a oxycodona e a buprenorfina (SHIPTON *et al.*, 2018).

No Brasil, dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados da ANVISA mostraram aumento da prescrição de opioides, passando de 1,6 milhões em 2009 para 9 milhões em 2015. As taxas passaram de 8,28 prescrições por mil habitantes para 44,25, em sete anos. No país predominaram as prescrições de opioides naturais como a codeína, representando 98% das vendas. A oxicodona apareceu em 1,8% das prescrições dispensadas e o fentanil em 0,10%. As taxas de dispensação foram de 43,40 receitas por mil habitantes para codeína, 0,80 por mil para oxicodona e 0,05 por mil para o fentanil (KRANCZYK *et al.*, 2018).

Entre 2005 e 2015, nos Estados Unidos, as prescrições de opioides para condições dolorosas em consultas a serviços de atendimento de emergências registraram 21 milhões de visitas-ano nas quais foram administrados opioides e 15 milhões de prescrições pós alta. Os fatores preditores para a administração e prescrição foram idade adulta (menor de 65 anos), raça branca, gênero feminino, escore alto para dor, ter sido realizado um exame de imagem, ter um diagnóstico de dor na coluna ou musculoesquelética (MARRA *et al.*, 2018).

Os Estados Unidos apresentavam prevalência de dor crônica, padronizada por idade, semelhante àquela observada na população da França e da Itália. No entanto, o consumo diário per capita de opioides era 6 a 8 vezes maior, segundo dados de 2013 (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Gomes e colaboradores (2018) analisaram todos os óbitos associados ao consumo de opioides ocorridos em Ontário, no Canadá, entre 2013 e 2016, buscando diferenciar aqueles relacionados a prescrições daqueles produzidos pelo consumo ilegal. Os autores consideraram a existência de uma prescrição ativa no momento do óbito ou uma

prescrição recente (30 a 180 dias antecedendo o óbito). A prescrição ativa foi observada em 38% dos óbitos em 2013 e em 32%, em 2016.

Cerca de 1/3 dos óbitos analisados apresentaram no exame toxicológico pós-morte a presença também de drogas ilícitas, indicando o uso conjunto de medicamento prescrito e outras drogas.

A comparação entre os óbitos ocorridos em usuários de medicamentos prescritos e usuários de opioides ilegais mostrou que entre os primeiros havia maior equilíbrio quanto ao sexo (54% masculino e 46% feminino), predomínio de adultos de 45 anos ou mais, pertencentes aos quintis mais altos de renda. As prescrições incluíam oxicodona em 33 a 36% dos casos, hidromorfona em 21 a 28% e fentanil em 15 a 23%. Cerca de 2/3 das prescrições haviam sido feitas 4 dias antes do óbito (GOMES *et al.*, 2018).

Todd e colaboradores (2018) analisaram 23 milhões de prescrições na Inglaterra, em 2014, para verificar em que medida a distribuição refletia a necessidade de tratamento da dor crônica. Após ajuste por idade, renda, escolaridade, estado geral de saúde e prevalência de sintomas de ansiedade, a prescrição de opioides correspondia à prevalência da dor crônica na população. Houve associação inversa entre o uso de opioides e o estado geral de saúde e diretamente proporcional aos quintis de renda.

O inquérito nacional sobre acesso, uso e promoção do uso racional de medicamentos (PNAUM) realizado no Brasil em 2013-2014, mostrou que a prevalência de uso de analgésicos nos adultos foi de 25,9%, porém a maioria do consumo foi de analgésicos não opioides (18,5%) com apenas 0,5% de uso de opioides. Entre os que consumiram opioides houve predomínio de mulheres, pessoas com 60 anos ou mais e com

alto nível de escolaridade. A codeína respondeu por praticamente 40% dos opioides consumidos (DAL PIZZOL *et al.*, 2019).

Camargo (2020) estudou uma amostra de médicos brasileiros para entender por que as taxas de prescrição de opioides é tão baixa no país. Cerca de 52% (respostas não mutuamente exclusivas) apontaram o receio de induzir dependência como principal motivo e 50%, a dificuldade em obter o receituário tipo A, específico para a prescrição de medicamentos controlados. Atenta-se que 43% mencionaram não prescrever esses medicamentos por falta de conhecimento farmacológico adequado e 21% apontaram a recusa dos próprios pacientes como razão para não prescrever.

Wilton e colaboradores (2021) realizaram um estudo de coorte com cerca de 60 mil indivíduos na província de British Columbia, Canadá, para analisar a associação entre a prescrição de longa duração de opioides, para tratamento de dor crônica não oncológica, e o início do uso de drogas injetáveis, em indivíduos sem história prévia de uso de drogas. As pessoas foram classificadas, segundo o tempo e a dosagem dos medicamentos prescritos, em quatro grupos: uso crônico (mais de 90 dias), uso esporádico (com intervalos de mais de seis meses entre as prescrições), uso agudo (menos de 7 dias) e não uso. Após 5 a 8 anos de seguimento, a taxa de iniciação ao uso de drogas injetáveis foi de 0,8 casos por mil pessoas-ano no grupo dos indivíduos que não receberam prescrição de opioides; 1,3 casos por mil para os que receberam prescrição para uso agudo; 2,6 casos por mil para os que receberam prescrições esporádicas de longo termo; e, 8,1 casos por mil para os que receberam prescrições para uso crônico.

O risco foi diretamente proporcional à dosagem prescrita sendo alto mesmo para doses inferiores a 50 equivalentes diários de morfina (5,0 casos por mil) e para doses inferiores a 90 equivalentes diários (9,1 casos por mil). Para dosagens entre 90 e 199 equivalentes diários de morfina, 15,6 indivíduos em mil iniciaram o uso de drogas injetáveis e com doses iguais ou superiores a 200 equivalentes diários de morfina, a taxa chegou a 22,4 indivíduos por mil. (Wilton, 2021) O risco foi maior para os indivíduos menores 34 anos e do sexo masculino. O risco foi diretamente proporcional ao nível de privação socioeconômica. (WILTON *et al.*, 2021)

Zhu e colaboradores (2019) estudaram 86 milhões de segurados de planos privados de saúde nos Estados Unidos entre 2012 e 2017. Os pesquisadores identificaram que 20 milhões dos segurados receberam ao menos uma prescrição de opioides nesse período, sendo 11 milhões de prescrições iniciais. Ao longo do tempo, as prescrições iniciais diminuíram passando de 1,63% por mês em 2012 a 0,75% em 2017. As prescrições para uso de mais de 3 dias diminuíram em 57% e aquelas com uso previsto de mais de 7 dias sofreram redução de 68%. Quedas semelhantes foram observadas para prescrições com dosagens diárias médias (57%) e dosagens diárias altas (67%). O número de médicos que iniciaram uma terapia com opioides diminuiu em 29%. Essas tendências de redução foram observadas mesmo antes do lançamento do manual de orientações elaborado pelo *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* em 2016.

O *International Narcotics Control Board* aponta que os opioides de uso clínico são pouco consumidos na África, Ásia, América Central e Caribe, América do Sul, Leste e Sudeste europeus. O maior

consumo é observado nos Estados Unidos e no Canadá. A estimativa da taxa de dependência a esses medicamentos foi de 510 casos por 100 mil habitantes, em 2017. Nos Estados Unidos a taxa de dependência chegou a 1.347 casos por 100 mil habitantes (DEGENHARDT *et al.*, 2019).

O risco de desenvolvimento de dependência é estimado em 5% (IC95%: 0 a 31%) conforme os riscos sociais que incluem a disponibilidade e facilidade de acesso, uso pelos pares, história familiar de uso de drogas, maus tratos na infância e conflitos parentais; e, os riscos individuais relacionados com o gênero masculino, baixa escolaridade, problemas mentais e estresse pós-traumático (DEGENHARDT *et al.*, 2019).

Os dados mencionados demonstram algumas tendências importantes no que se refere às prescrições de opioides para dor crônica não oncológica: primeiramente, a expansão das indicações foi seguida por crescimento exponencial das prescrições, de maneira mais significativa nos países ricos da América do Norte e Europa; aumento nas dosagens prescritas; aumento relativo do consumo por parte de mulheres, indivíduos mais velhos, com maior escolaridade e nível de renda; o uso prolongado foi acompanhado por aumento do risco de efeitos colaterais indesejáveis e eventos adversos como abuso, dependência e overdoses fatais.

Ao longo dos últimos 30 anos foram bem documentadas as inter-relações entre o mercado legal e o mercado ilegal para essas drogas, que além da porta giratória, em que parte dos medicamentos prescritos acaba sendo utilizada por indivíduos que não receberam a prescrição, existe também o recurso a diversos médicos e farmácias para obter maior quantidade de drogas prescritas, prescrições falsificadas, complementação das doses prescritas pelo

consumo de drogas ilegais, incluindo os opioides sintéticos falsificados ou não (HUMPHREYS *et al.*, 2022). As consequências desse uso menos controlado foram um aumento dos casos de intoxicação e dos óbitos por overdoses fatais, chamado na literatura científica, de crise dos opioides.

Crise de opioides nos Estados Unidos e Canadá

O aumento nas prescrições de opioides para o tratamento de dor crônica não oncológica acompanhou as mudanças na dispensação e no volume de produção autorizada pelas agências reguladoras, fortemente influenciadas por evidências fracas ou inexistentes, sugerindo que os medicamentos poderiam ser usados com segurança em pessoas cuidadosamente selecionadas (MANCHIKANTI *et al.*, 2010)

A crise de opioides, desencadeada nos anos 1990, foi caracterizada pelo aumento, da mortalidade por overdoses fatais, alimentada pelo abuso de opioides prescritos para dor crônica não oncológica e pelo consumo ilegal de opioides semissintéticos e sintéticos. Na chamada primeira onda, o crescimento foi explicado quase que exclusivamente pelos medicamentos legalmente prescritos. Esta fase dura até 2010, quanto a mortalidade por overdoses fatais associadas aos medicamentos prescritos se estabiliza em valores altos (em torno a 5 óbitos por 100 mil habitantes) e os óbitos relacionados ao consumo de heroína começam a crescer, caracterizando a chamada segunda onda. A partir de 2014, início da terceira onda, os óbitos por medicamentos prescritos e heroína permanecem relativamente estáveis e há um crescimento exponencial dos óbitos associados ao uso dos sintéticos de fabricação ilegal, alterando o perfil do mercado de drogas e da gravidade dos quadros de intoxicação (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

A partir de 1993, nos Estados Unidos, houve um aumento de cinco vezes na mortalidade por overdose não intencional associada ao uso de medicamentos narcóticos, passando de 2 óbitos por 100 mil a 10 óbitos por 100 mil em 2007. As taxas de mortalidade em brancos ultrapassaram as taxas nos negros a partir de 2003. A taxa de overdose fatal por opioides foi 9,3 vezes maior do que por cocaína e 5,3 vezes maior do que as mortes por heroína. As vítimas foram predominantemente homens de 45 a 54 anos de idade (MANCHIKANTI *et al.*, 2010). Esse foi o perfil da chamada primeira onda (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Nesta primeira etapa, entre 1999 e 2006, foi observado um crescimento de 10% ao ano no número de overdoses fatais. Na segunda etapa, entre 2006 e 2014, houve uma diminuição na velocidade de crescimento com aumentos de 3% ao ano, possivelmente em resposta às iniciativas tomadas para aumentar a regulação sobre as prescrições de opioides e sobre a autorização para a fabricação. A partir de 2014 foi observado um aumento exponencial resultando em crescimento de 18% ao ano, alimentado fundamentalmente pelo consumo de drogas ilegais incluindo a falsificação do fentanil e a produção ilegal (SALMOND, ALLREAD, 2019).

No Reino Unido, na década passada, foram registradas 2,6 milhões de prescrições de opioides fortes para 180 mil pacientes com dor crônica não oncológica. A incidência de problemas associados ao uso foi de 6,51 casos por 10.000 pessoas-ano em um período de 5 anos de seguimento. Na Nova Zelândia as mortes relacionadas com os opioides cresceram 33% entre 2001 e 2012. A maioria ocorreu com metadona, morfina ou codeína prescritas por profissionais de saúde, acompanhando o aumento nas prescrições

observado no mesmo período (SHIPTON *et al.*, 2018).

Tanto nos Estados Unidos quanto na Austrália muitos pacientes são tratados sem indicação apropriada, sem as precauções necessárias e com doses excessivas. Não há evidências para o uso de opioides como terapia de primeira linha ou terapia exclusiva para pacientes com dor crônica não oncológica (AMDG, 2020, DOWELL *et al.*, 2022, FIORI *et al.*, 2022, KALKMAN *et al.*, 2022). O uso prolongado tem consequências como a tolerância, síndrome de abstinência, adição, overdoses acidentais, apneia de sono, maior risco para quedas e fraturas em idosos, disfunções endócrinas e sexuais e infarto agudo do miocárdio (MARRA *et al.*, 2018; SHIPTON *et al.*, 2018). As situações de abuso e overdose estão associadas a dosagens diárias mais altas, presença de doença mental, juventude, gênero masculino, uso simultâneo de benzodiazepínicos, antidepressivos e drogas ilícitas (SHIPTON *et al.*, 2018).

No Canadá a crise cresceu impulsionada pelo consumo ilegal e pelas prescrições. Em 2016 foram registrados 2.800 óbitos relacionados ao consumo de opioides, com cerca de 8 óbitos por dia, cifra maior do que a dos óbitos em acidentes de trânsito. Em média, são registradas 16 internações diárias por intoxicação. O aumento das intoxicações e das mortes ocorreu em todas as províncias do país, em todas as idades e em todas as classes socioeconômicas (BELZAK, HALVERSON, 2018).

A partir de 2014 os óbitos por overdose estiveram fortemente relacionados com o fentanil misturado a outras drogas como heroína, cocaína e metanfetaminas. Em 2016, 68% das overdoses fatais na província de British Columbia

estavam relacionadas com o fentanil. Em Alberta, passaram de 26% em 2014 para 80% em 2017, em uma escalada sem precedentes para qualquer outra droga. As taxas de mortalidade por overdose com opioides, em 2016 foi de 7,9 óbitos por 100 mil habitantes no país como um todo, alcançando 20,7 óbitos por 100 mil na British Columbia, 14,4 óbitos por 100 mil em Alberta, 18,4 óbitos por 100 mil em Yukon e 11,2 óbitos por 100 mil nos Territórios do Noroeste do país (BELZAK, HALVERSON, 2018).

O grupo etário mais afetado foi o de adultos com 30 a 39 anos, do gênero masculino, residentes em bairros de baixa ou média renda e em 82% dos óbitos foi identificada a associação com outras drogas. Para os que foram provocados por opioides, exceto fentanil, 77% tinham utilizado um serviço de saúde no mês anterior, e pelo menos uma prescrição aviada em uma farmácia, contendo um antidepressivo (38%) ou opioide (66%) (BELZAK, HALVERSON, 2018).

O risco de overdose foi cinco vezes maior entre os povos originários, assim como a probabilidade de internação por efeitos adversos e risco seis vezes maior para atendimento de emergência por intoxicação. Eles também tiveram o dobro de chance de receber uma prescrição de opioide e eram em média 5 anos mais jovens, por ocasião da primeira prescrição. As pessoas em situação de rua responderam por 30% dos atendimentos de emergência para intoxicação. Outro grupo muito afetado foram as pessoas privadas de liberdade, com 13,5 episódios de overdose para 10 mil encarcerados, embora entre eles os eventos estejam associados ao consumo de drogas ilegais (BELZAK, HALVERSON, 2018).

A população de veteranos, outro grupo vulnerável, apresenta alto risco para o consumo de drogas dada a alta prevalência de dor crônica,

lesões traumáticas, estresse pós-traumático e outros problemas mentais. Entre 2010 e 2016 as taxas de mortalidade por overdose passaram de 19,7 óbitos por 100 mil veteranos para 24,4. Somente entre 2015 e 2016 o aumento na mortalidade foi de 20%. Cerca de 51% das mortes por overdose foram associadas a opioides em 2010, proporção que chegou a 62% em 2016. O aumento esteve substancialmente associado a consumo de heroína e outros opioides sintéticos. Os homens foram mais afetados que as mulheres e os grupos etários com aumentos importantes na mortalidade foram os de 25 a 64 anos, ainda que a taxa de mortalidade seja mais alta nos idosos (PELTZMAN *et al.*, 2020).

Em Nova Iorque, entre 2015 e 2017 foi observado aumento de 55% nas mortes por overdose associadas ao consumo de opioides, principalmente o fentanil ilegalmente fabricado na Índia e na China, que a partir de 2013 inundou o mercado ilegal de drogas no país. Entre 2000 e 2014 ocorreram 10,5 mil óbitos por overdose e 73% deles foram produzidos por opioides. No início do período apenas 2% dessas mortes envolviam o fentanil, mas em 2017 ele estava presente em 57% das vítimas (COLON-BEREZIN *et al.*, 2019, HUMPREYS *et al.*, 2022).

Uma das principais mudanças na distribuição das overdoses fatais associada ao uso do fentanil, foi observada a partir de 2013 nos Estados Unidos, com o aumento da taxa de mortalidade entre negros e latinos, se aproximando das taxas em brancos sugerindo uma mudança no perfil em função da contribuição crescente das overdoses fatais produzidas pelo uso ilegal (LIPPOLD *et al.*, 2019).

Dados selecionados mostram os riscos diferenciados na mortalidade em função da etnia, do grupo etário e da área de residência. Na área

central das grandes metrópoles estadunidenses os grupos de maior risco no período de 2015 e 2017 foram negros de 45 a 64 anos e brancos de 25 a 44 anos. Os maiores aumentos relativos foram observados entre negros e hispânicos. Na área periférica das grandes metrópoles os grupos de maior risco foram brancos de 25 a 44 anos, e com taxas muito menores negros de 25 a 54 anos e hispânicos de 35 a 54 anos (LIPPOLD *et al.*, 2019). Estas diferenças sugerem diferentes determinantes para o consumo e a probabilidade de overdose fatal (LIPPOLD *et al.*, 2019).

Durante a chamada crise dos opioides os grupos com maiores taxas de mortalidade por overdose, nos Estados Unidos, foram homens, entre 25 e 64 anos, brancos, com escolaridade até o ensino médio, residentes em áreas rurais, em regiões onde o emprego industrial diminuiu nas últimas décadas. O estresse financeiro, a perda do emprego ou a estagnação salarial e a substituição de empregos de maior qualidade por outros sem qualquer tipo de garantia, estão associados com o aumento das queixas de dor crônica, desajuste social e desespero, alimentando as prescrições e uso de opioides (SALMOND, ALLREAD, 2019).

A partir de 2010, vem sendo observado o aumento do risco para negros e hispânicos, residentes em grandes áreas metropolitanas. Do mesmo modo parece haver uma substituição dos opioides prescritos para o uso ilegal de heroína e fentanil, entre as vítimas. Deste modo a crise tem dois componentes complementares e articulados entre si: o mau uso e abuso dos opioides prescritos e o consumo ilegal de opioides sintéticos potentes. Em 2016, pela primeira vez os opioides sintéticos ilegais ultrapassaram os prescritos como causa de overdoses fatais (SALMOND, ALLREAD, 2019, FISHER *et al.*, 2020).

Além da overdose fatal, os serviços de saúde são pressionados pelo aumento exponencial dos casos de intoxicação e outros efeitos adversos relacionado ao uso. Estima-se que para cada overdose fatal são atendidos outros 30 casos de intoxicação, nas unidades de emergência. Entre 2001 e 2012 foram registradas 660 mil internações por intoxicações que custaram aos Estados Unidos cerca de US\$ 700 milhões anuais (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019).

Cerca de 63% dos casos de overdose são produzidos por medicações prescritas, não sendo possível, muitas vezes, saber se o paciente era o titular da prescrição ou se o uso decorria do desvio de compartilhamento do estoque doméstico, vendas nas escolas, roubos, prescrição vendida ilegalmente por médicos e aviada ilegalmente por farmácias, recurso a múltiplos prescritores, contrabando ou compra pela internet. Os medicamentos frequentemente envolvidos nesse mau uso eram a oxicodona, a hidrocodona, o fentanil, a hidromorfona e a metadona (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019; FISHER *et al.*, 2020).

O padrão de consumo de heroína também foi alterado nas duas últimas décadas, com maior espalhamento do consumo para as áreas suburbanas, envolvendo jovens brancos de ambos os sexos, entre 20 e 29 anos de idade. Cerca de 75% dos usuários iniciaram o uso de drogas pelos opioides prescritos, passando para a heroína, provavelmente pelo desenvolvimento de tolerância e a necessidade de consumir algo mais potente. A trajetória mais frequente parece ser a iniciação com os opioides orais prescritos, derivados para o uso recreacional, o aumento das dosagens à medida em que a tolerância se instala, a mudança da via de consumo para inalação, fumo ou injeção, buscando maximizar

os efeitos, e a migração para heroína ou fentanil e assemelhados. Esta trajetória foi observada em 3,6 a 4,2% dos consumidores (SALMOND, ALLREAD, 2019; STOICEA *et al.*, 2019; ZHU *et al.*, 2019).

Segundo o *Center for Disease Control and Prevention* a probabilidade de tornar-se adicto à heroína é 2 vezes maior para os indivíduos com adição ao álcool, 3 vezes maior para os adictos a maconha, 15 vezes maior para os adictos à cocaína e 40 vezes maior para os adictos aos opioides prescritos (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Com as restrições impostas à prescrição e dispensação de opioides entre 2010 e 2016, nos Estados Unidos e no Canadá, diminuiu a possibilidade do redirecionamento dos prescritos para o mercado de consumo ilegal, deixando grandes grupos de usuários sem acesso fácil aos medicamentos. Os aumentos de preço também contribuíram para a menor disponibilidade para compras em farmácias. Nesse contexto de relativa escassez, os produtos ilícitos mais tóxicos e potentes foram ocupando o mercado de rua produzindo um novo aumento exponencial nas intoxicações e overdoses fatais. No Canadá, a província de Quebec, tradicionalmente com baixos níveis de prescrição e com população pouco exposta aos opioides via prescrição, não apresentou aumento de overdoses fatais nem por opioides prescritos nem pelos produtos ilícitos, reforçando assim as análises que apontam as articulações entre ambos os mercados, o de venda legal e o de venda ilegal (FISHER *et al.*, 2020a; 2020b).

No Canadá entre 2011 e 2018 as taxas de mortalidade por overdose fatal, associada a consumo de opioides, nas províncias, mostrou correlação positiva com a dispensação ($r =$

0,3985). A mortalidade tendeu a ser mais alta nas províncias que reduziram a disponibilidade de opioides prescritos de maneira mais efetiva nesse período. Os dados sugerem entretanto, que há expressiva demanda para uso não médico, que não foi reduzida com o maior controle sobre o suprimento. Paradoxalmente, o controle mais restritivo sobre as prescrições e a dispensação não foi suficiente para enfrentar a crise, uma vez que, os adictos recorreram ao mercado ilegal e ao consumo de sintéticos mais tóxicos (FISCHER *et al.*, 2020b).

Nos 25 anos da crise dos opioides, os Estados Unidos e o Canadá registraram mais mortes por overdose do que as perdas decorrentes da primeira e segunda guerras mundiais. Entre 2002 e 2011, período anterior a qualquer regulamentação e controle sobre as prescrições, cerca de 80% dos norte americanos que iniciaram o uso de heroína, começaram sua trajetória nas drogas ilícitas com o consumo de opioides prescritos. Em 2020 as taxas de mortalidade por intoxicação com opioides foi de 22 óbitos por 100 mil nos Estados Unidos e 17 por 100 mil no Canadá. Entre 2019 e 2020 as overdoses fatais cresceram 72% no Canadá e 37% nos Estados Unidos, sendo que 80% estavam associadas ao consumo ilegal e 20% ao uso de opioides naturais ou semissintéticos prescritos (HUMPRHEYS *et al.*, 2022).

Os grupos com as maiores taxas de mortalidade foram os indígenas e nativos do Alaska (28 óbitos por 100 mil) seguidos dos afro-americanos (27 óbitos por 100 mil), brancos (26 óbitos por 100 mil) e latinos (13 óbitos por 100 mil). As maiores disparidades étnicas são observadas no estado de Minnesota onde os indígenas têm risco 10 vezes maior que os brancos. Os latinos são o grupo étnico mais afetado no Novo México,

Colorado, Massachusetts e na Pensilvânia. A mortalidade em homens é 2,5 vezes maior nos Estados Unidos e 3,2 vezes maior no Canadá. As overdoses fatais em mulheres estavam mais relacionadas ao consumo dos opioides prescritos enquanto nos homens predominavam como causa os sintéticos ilegais. O grupo etário mais atingido continuava sendo o dos adultos entre 20 e 59 anos (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Embora a crise perdure há quase 30 anos, as soluções não parecem simples, principalmente dado o caráter dual dos opioides que continuam sendo essenciais para o manejo da dor na prática médica, mas são potencialmente perigosos pelos efeitos fisiológicos que tem sobre o sistema cardiovascular e respiratório podendo levar a morte, a tolerância que o organismo desenvolve à presença das drogas levando à necessidade de dosagens crescentes principalmente nas situações de uso mais prolongado, o risco de adição devido tanto aos benefícios no alívio da dor quanto aos estados de euforia buscados no uso recreacional.

Além desses aspectos, o que torna particularmente desafiante o enfrentamento do problema, no âmbito da saúde pública, são as relações existentes entre o consumo legal e o uso ilegal decorrente de inúmeras oportunidades, de um lado, para o desvio das drogas prescritas para o uso recreacional, quanto a adição aos medicamentos, que face as restrições e controles impostos às prescrições, levam os pacientes a buscar a complementação de sua prescrição, com o consumo de drogas ilegais.

Risco de espalhamento da crise para outros países

A partir dos anos 2000, a prescrição de opioides para tratamento da dor crônica não oncológica apresentou grande incremento em países ricos e

de renda média alta, fora da América do Norte. (HUMPHREYS *et al.*, 2022) Fato que torna eminente as preocupações quanto a possibilidade de repetirem a situação epidemiológica observada nos Estados Unidos e Canadá.

Na Holanda o consumo médio por pessoa dobrou em 10 anos, entre 2007 e 2017, e as internações por intoxicação e mortes por overdose triplicaram no período. Na Islândia, o consumo cresceu 96% nos últimos 7 anos e o país tem atualmente a maior mortalidade por overdose fatal entre os países do norte da Europa. Na Inglaterra, entre 1998 e 2016 a dispensação média por pessoa cresceu 127%. Na Austrália entre 1992 e 2012, a dispensação aumentou 15 vezes e as hospitalizações dobraram. No Brasil, entre 2009 e 2015 as prescrições cresceram 465% (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Semelhantemente, ao que ocorreu com a indústria do cigarro e as restrições crescentes ao tabagismo, as indústrias farmacêuticas parecem estar movendo seus mercados de medicamentos opioides para países onde a regulação não é tão restritiva, repetindo as estratégias que foram utilizadas nos Estados Unidos e no Canadá para ampliar o mercado a seus produtos (HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Embora haja aumento de prescrições nos países europeus não se observa crescimento exponencial das hospitalizações, overdoses fatais e adição, nos níveis registrados na América do Norte. A única exceção parece ser a Escócia que apresenta taxas de mortalidade por overdose semelhantes às registradas nos Estados Unidos (KALKMAN *et al.*, 2022).

Aparentemente a existência dos sistemas nacionais de saúde nos países europeus tem sido um importante fator de prevenção das consequências nocivas do uso de opioides

prescritos. O acesso apropriado da população aos cuidados de saúde, não vinculados à capacidade econômica de arcar com os custos dos procedimentos, permite que os cuidados mais adequados sejam oferecidos independentemente do custo, evitando assim o recurso a formas menos satisfatórias de tratamento. A organização mais centralizada e controlada do sistema, tendo nos serviços de atenção primária a porta de entrada garante um cuidado supervisionado melhor do que a atenção baseada em pronto atendimento. Finalmente, o cuidado baseado em evidências científicas e orientado por normas e protocolos de atendimento, propiciam a substituição dos medicamentos opioides, quando necessário, sem colocar os pacientes em risco de substituição por drogas ilegais (KALKMAN *et al.*, 2022).

No Brasil, levantamento domiciliar em amostra representativa da população sobre o uso de drogas psicotrópicas realizado em 2001 não evidenciou o uso de opioides prescritos. O segundo levantamento, realizado em 2005, identificou prevalência de uso na vida de 1,3 para cada 100 habitantes; uso no ano anterior em 0,5 indivíduos em cada 100 e uso no mês anterior em 0,3 indivíduos em 100 habitantes projetando cerca de 668 mil usuários na população de cidades com mais de 200 mil habitantes. Os opioides apareceram em oitavo lugar entre as drogas pesquisadas (CEBRID, 2005).

A prevalência do consumo foi maior em mulheres (1,6%) do que nos homens (0,9%) e mais alta nos grupos de 18 a 34 anos. Observou-se também variação por região sendo maior o consumo nas regiões sul e nordeste (2,7% e 2,3% respectivamente), intermediário na região sudeste (1,3%) e baixo nas regiões norte e centro-oeste (0,7% e 0,4%) (CEBRID, 2005).

O terceiro levantamento realizado em 2015 com amostra representativa de 16 mil pessoas de 12 a 65 anos, identificou aumento da prevalência de medicamentos opioides sem prescrição para 2,9 em 100 pessoas ao longo da vida e 0,6 em 100 no mês anterior à pesquisa. Este tipo de droga passou a ser a mais consumida no último ano e no último mês. Também foi identificada prevalência de adição referida por 0,14% dos entrevistados (FIOCRUZ, 2017).

O uso de opioides foi maior em mulheres apenas quando foi considerado o consumo na vida, sendo menor para o consumo no último ano e no último mês. O consumo foi prevalente nos indivíduos de 18 a 65 anos, com pico no grupo de 35 a 44 anos para o uso na vida e no último mês, e de 25 a 54 anos no último ano. A distribuição pelas regiões do país mostrou maior prevalência de medicamentos psicotrópicos não prescritos na região sudeste, seguida das regiões nordeste, centro-oeste e sul, com menor prevalência na região norte. A prevalência de uso aumentou com a escolaridade, atingindo os maiores valores para os entrevistados com ensino superior completo (FIOCRUZ, 2017).

A idade do primeiro consumo de medicamentos não prescritos teve média de 26 anos (24 para homens e 27 para mulheres) e mediana de 22 anos (20 para homens e 24 para mulheres). (FIOCRUZ, 2017) A comparação entre os dois inquéritos, realizados com intervalo de 10 anos, mostrou aumento da prevalência de uso de opioides não prescritos. O perfil sociodemográfico permaneceu relativamente inalterado.

Os entrevistados foram solicitados a classificar sua percepção acerca do acesso a medicamentos controlados (tarja preta) e 9,0% responderam que consideravam quase impossível obter um

medicamento de tarja preta sem prescrição enquanto 6,7% consideraram muito fácil obter esses mesmos medicamentos. (FIOCRUZ, 2017) Destaca-se que os medicamentos de tarja preta, juntamente com a heroína, sejam as drogas para as quais maior proporção de pessoas respondeu ser quase impossível obter sem prescrição.

Propostas para o enfrentamento do problema

Há um conjunto de aspectos que precisariam ser pensados para minimizar ou evitar uma crise como a já existente na América do Norte. Em linhas gerais as medidas propostas ou já implementadas em alguns países dizem respeito às ações regulatórias tanto no âmbito do licenciamento, dispensação e uso de medicamentos opioides quanto nas exigências para a produção desses produtos; protocolos de atendimento e educação continuada para profissionais de saúde no que se refere à dispensação e uso desses medicamentos; sistemas de monitoramento e controle das prescrições; farmacovigilância dos efeitos adversos e indesejados do uso prolongado; políticas de redução do dano para os adictos e controles mais efetivos sobre as vendas ilegais (contrabando, direcionamento dos medicamentos prescritos para o mercado de rua, vendas pela internet) (SHIPTON *et al.*, 2018, SALMOD, ALLREAD, 2019, HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Prevenção primária

Programas de prevenção primária devem visar o aumento do conhecimento da comunidade sobre os riscos do consumo de opioides, disponibilizar meios de acesso a informações fidedignas, fornecer dados de vigilância epidemiológica atuais, integrar sistemas de informação de saúde e segurança, formação adequada dos profissionais de saúde, compreensão e aceitação

da importância das políticas de redução dos danos e integração entre serviços de atenção primária e saúde mental (SALMOND, ALLREAD, 2019; HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Programas de educação continuada para profissionais de saúde e educação para a saúde para os pacientes em tratamento também são ferramentas necessárias para o uso correto e prevenção de consequências danosas. (SHIPTON *et al.*, 2018; HUMPHREYS *et al.*, 2022). Os profissionais de saúde precisam receber formação adequada para o manejo da dor, identificação e tratamento dos transtornos relacionados ao uso prolongado e reversão dos quadros de intoxicação. O combate ao estigma é importante para os pacientes adictos saibam que a dependência é uma condição médica e não uma falha moral, incentivando a busca de tratamento (SALMOND, ALLREAD, 2019).

Nos aspectos regulatórios, Shipton e colaboradores (2018) sugerem que seja incentivada a mudança nas formulações farmacêuticas tornando-as inapropriadas para o consumo recreativo inalado, fumado ou injetado; e, controle maior da comercialização, distribuição e prescrição regulamentadas por leis.

Em editorial, a revista *The Lancet* (2022) menciona as falhas no processo regulatório do FDA quanto a indicação adequada nos rótulos e nas embalagens bem como a leniência da *Drug Enforcement Agency* na autorização para o aumento das cotas de produção de narcóticos para uso médico como um dos motivos da crise.

Prevenção Secundária

O grupo de diretores médicos do departamento de saúde do estado de Washington elaborou protocolo para orientar o uso de opioides no

tratamento da dor crônica não oncológica, publicado em 2007 e reformulado em 2010 e 2015, como parte da resposta de enfrentamento a crise. O foco central do protocolo era assegurar o uso seguro para as pessoas em uso crônico dos medicamentos, especialmente para aqueles em regimes de alta dosagem, e prevenir o uso inadequado uma vez que não existiam evidências científicas da efetividade e havia ampla evidência dos danos decorrentes do uso crônico. O protocolo trouxe recomendações para o diagnóstico correto da dor, definição da dosagem mais segura, acompanhamento rotineiro, outras opções farmacológicas e não-farmacológicas, manejo da dor na fase aguda, no período perioperatório, dor crônica não oncológica, redução ou descontinuidade do tratamento, reconhecimento dos transtornos pelo uso de opioides, manejo da dor em grupos especiais como gestantes, síndrome de abstinência em recém nascidos, em crianças, adolescentes ou idosos (AMDG, 2015).

Preocupações semelhantes com o manejo correto da dor foram apresentadas por Shipton e colaboradores (2018) sugerindo a realização de cuidadosa história psicossocial dos pacientes, atenção com as contraindicações na combinação com outros medicamentos e a realização de um tratamento preliminar durante 12 semanas com monitoramento semanal de respostas (redução da dor e aumento da funcionalidade) e eventos adversos.

O guia prático para prescrição de opioides atualizado pelo *Center for Control Diseases and Prevention* em 2022 enfatizou a determinação criteriosa da necessidade de utilizar medicamentos opioides no tratamento da dor, lembrando que há diversas alternativas, tão boas quanto para o tratamento de dores agudas mais comuns, e

para dores crônicas. Quanto à seleção do tipo de opioide e as características da prescrição as recomendações foram opioides de liberação rápida, dosagem efetiva mais baixa, e reduzir a duração do tratamento ao mínimo necessário. Avaliar os resultados após 1 a 4 semanas de uso, desenvolver planos estratégicos para minimizar os riscos, uso do programa eletrônico de prescrições para o monitoramento, considerar os riscos e benefícios da introdução de testagens toxicológicas periódicas, evitar a prescrição com outros medicamentos potencialmente perigosos e oferecer tratamentos de desintoxicação sempre que necessário (DOWELL *et al.*, 2022).

Revisão sistemática de 47 ensaios controlados, incluindo 6.607 pacientes adultos, comparando analgesia com e sem medicamentos opioides, pós-intervenções cirúrgicas menores ou de extensão moderada, com seguimento de uma semana, não encontrou diferença no relato de dor no primeiro dia após a alta. Os opioides provocaram significativamente mais vômitos, náuseas, obstipação, zumbidos e sonolência. Mesmo o uso recomendado para dor aguda, pode ser mais criterioso evitando a exposição desnecessária a este tipo de medicamento e prevenindo o desvio de parte da dose prescrita para outros indivíduos da família ou para o mercado ilegal (FIORE *et al.*, 2022).

Lee e colaboradores (2021) analisaram o uso de medicamentos opioides em pacientes com dor crônica para os quais foi autorizado o tratamento com *cannabis* medicinal, em Alberta, Canadá, entre 2013 e 2018. Como desfechos foram consideradas a redução da dosagem média semanal e as tendências de consumo durante seis meses que antecederam a introdução da *cannabis* medicinal e 52 semanas posteriores. A cessação do uso de opioides após a introdução de

cannabis medicinal foi diretamente proporcional à dosagem dos opioides prescritos. A redução das dosagens foi observada em todos os grupos, embora com tendências mais ou menos erráticas ao longo do tempo.

Programas de monitoramento das prescrições e da dispensação, utilizando sistemas eletrônicos contendo informações individualizadas para cada paciente, podem auxiliar os médicos a controlar as prescrições e aumentar a segurança dos pacientes; os farmacêuticos a controlar a dispensação; e, aos profissionais de saúde pública vigiar as tendências de uso na população, analisando o número de prescritores, os locais de dispensação, o volume de drogas dispensadas e a dispensação precoce (SHIPTON *et al.*, 2018; HUMPHREYS *et al.*, 2022).

Políticas de redução do dano para os pacientes adictos ou para os usuários de drogas ilegais podem incluir maior disponibilidade de naloxona para ação imediata em casos de overdose, visando evitar o óbito (SHIPTON *et al.*, 2018). O treinamento de membros da comunidade para o uso da naloxona pode ser vital na prevenção dos óbitos. Além disso, a existência de lugares seguros para o consumo de drogas, programas de troca de seringas, equipamentos para testagem das drogas antes do uso são outros recursos da prevenção secundária (SALMOND, ALLERAD, 2019; KENNEDY *et al.*, 2022; GERTNER *et al.*, 2022; URBANOSKI *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampliação nas indicações do uso de opioides para o tratamento da dor crônica não oncológica nos últimos 30 anos, está associada ao aumento nos casos de intoxicação, mortes por overdose acidental e adição ao uso de drogas prescritas ou ilegais. Embora a redução da dor e a melhoria da qualidade de vida das pessoas que padecem de dor

crônica seja uma demanda legítima e que precisa ser atendida, os dados apresentados reforçam a necessidade de um diagnóstico criterioso da necessidade de introdução dos opioides na terapêutica, bem como um acompanhamento periódico e detalhado da evolução dos pacientes. A situação nos países ricos e nos de renda média alta, embora não apresente até o momento as consequências adversas observados na América do Norte (exceto México) pode perfeitamente sofrer mudanças, caso medidas adequadas não sejam tomadas antes que se torne mais difícil controlar o aumento do consumo, a relação entre mercado legal e ilegal, as intoxicações e as mortes.

O consumo de opioides, bem como os seus efeitos adversos, precisa ser priorizado como problema de saúde e não ser tratado meramente como questões de segurança. A ênfase maior deve ser posta na segurança do tratamento e a possibilidade de redução dos danos para indivíduos adictos, uma vez que a repressão judicial e policial não é capaz de reduzir o problema, tendo uma série de consequências negativas sobre a saúde. Os prescritores precisam ter o amparo da lei no uso adequado e supervisionado de medicamentos narcóticos, evitando a recusa do tratamento para aqueles que realmente tem necessidade dele.

Do ponto de vista da saúde coletiva, as políticas regulatórias, a vigilância farmacológica e o monitoramento dos padrões de uso, bem como de sua associação com o uso ilegal e a escalada na direção de drogas mais fortes e com maior potencial de dano, são medidas fundamentais. A maioria dos dados epidemiológicos disponíveis sobre a chamada crise dos opioides, demonstra a complexidade do problema, não parecendo haver dosagens, duração do tratamento e tipo de droga que sejam completamente seguros.

Tão pouco os instrumentos desenvolvidos com o intuito de identificar pacientes com maior risco de desenvolver efeitos adversos indesejáveis, parecem ter valores preditivos razoáveis.

Assim, a problemática da dor crônica de origem não oncológica permanece como um desafio tanto para a prática clínica quanto para a saúde coletiva, exigindo maior desenvolvimento técnico e científico visando o atendimento à necessidade de saúde e a redução dos riscos associados.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse por parte das autoras.

REFERÊNCIAS

ABDESSELAM, K.; DANN, M.J.; ALWIS, R.; LAROCHE, J.; ILEKA-PRIOUZEAU, S. Opioid surveillance: monitoring and responding to the evolving crisis. **Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada**, v. 38, n. 9, p. 312-316, 2018. DOI: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.9.02>.

AMB. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Projeto Diretrizes: Abuso e dependência dos opioides e opiáceos**. 2012. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>. Acesso em: ago 2020.

AMDG. AGENCY MEDICAL DIRECTOR'S GROUP. **Interagency guideline on prescribing opioids for pain**. Washington State. 2015 Disponível em: <https://www.amdg.wa.gov>. Acesso em: ago 2020.

BELZAK L, HALVERSON J. The opioid crisis in Canada: a national perspective. **Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: research, policy and practice**, v.38, n.6, p. 224-233, 2018. DOI: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.6.02>.

CAMARGO, M.A.M. **Dificuldades sociais, legais e burocráticas para a prescrição de opioides**. 2020. Tese. (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina de Botucatu. / UNESP. Botucatu-SP. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/192414>. Acesso em: agosto de 2020.

CEBRID. CENTRO BRASILEIRO DE INFORMAÇÃO SOBRE DROGAS PSICOTRÓPICAS. **II Levantamento**

domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo 108 municípios do país-2005. UNIFESP/ Governo do Brasil, 2006.

COLON-BEREZIN, C.; NOLAN, M.L.; BLACHMAN-FORSHAY, J.; PAONE, D. Overdose deaths involving fentanyl and fentanyl analogs New York City, 2000-2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v.68, n. 2, p. 37-40, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov>. Acesso em: ago 2020.

DAL PIZZOL, T.S.; FONTANELLA, A.T.; FERREIRA, M.B.C.; BERTOLDI, A.D.; BORGES, R.B.; MENGUE S.S. Analgesic use among the Brazilian population: results from the National Survey on Access, Use and promotion of rational use of Medicines (PNAUM). **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0214329, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>.

DEGENHARDT, L.; GREBELY, J.; STONE, J.; HICKMAN, M.; VICKERMAN, P.; MARSHALL, B.D.L.; BRUNEAU, J., ALTICE, F.L.; HENDERSON, G.; RAHIMI-MOVAGHAR, A.; LARNEY, S. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future actions. **The Lancet**, v. 394, p. 1560-1579, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9).

DOWELL, D.; RAGAN, K.R.; JONES, C.M.; BALDWIN, G.T.; CHOU, R. CDC Clinical guidelines for prescribing opioids for pain. United States 2022. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 71, n. 3, p. 1-95, 2022.

THE LANCET. Managing the opioid crisis in North America and beyond. **The Lancet**, v. 399, p. 495, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00200-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00200-8).

FIGLIORE JR, J.F.; EL-KEFRAOUI, C.; CHAY, M-A.; NGUYEN-POWANDA, P.; DO, Y.; OLLEIK, G.; RAJABIYAZDI, F.; KOUYOUMDJIN, A.; DERKESEN, A.; LANDRY, T.; AMARZIFKIN, A.; BERGERON, A.; RAMANAKUMAR, A.V.; MARTEL, M.; LEE, L., BALDINI, G.; FELDMAN, L.S. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **The Lancet**, v. 399, p. 2280-2293, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00582-7).

FIOCRUCZ. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em saúde (ICT). **III Levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira**. 2017.



FISCHER, B.; PANG, M.; JONES, W. The opioid mortality epidemic in North America: do we understand the supply side dynamics of this unprecedented crisis? **Substance abuse, treatment, prevention, and policy**, v. 15, p. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13011-020-0256-8>.

FISCHER B.; JONES, W.; TYNDALL, M.; KURDYAK, P. Correlations between opioid mortality increases related to illicit/synthetic opioids and reductions of medical opioid dispensing – exploratory analyses from Canada. **BMC Public Health**, v. 20, p. 143-149, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8205-z>.

GERTNER, A.K.; DASGUPTA, N.; VINCENT, L. The North American opioid crisis: draw on the expertise of people who use drugs. (correspondence) **The Lancet**, v. 400, p. 1401-1402, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01590-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01590-2).

GOMES, T.; TADROUS, M.; MAMDANI, M.M.; PATERSON, J.M.; JUURLINK, D.N. The burden of opioid-related mortality in the United States. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 2, p. e180217, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0217>.

GOMES, T.; KHUU, W.; MARTINS, D.; TADROUS, M.; MAMDANI, M.M.; PATERSON, J.M.; JUURLINK, D.N. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population-based cohort study in Ontario, Canada. **BMJ**, v. 362, p. K3207, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3207>.

HUMPHREYS, K.; SHOVER, C.L.; ANDREWS, C.M.; BOHNERT, A.S.B.; BRANDEAU, M.L.; CULKINS, J.P.; CHEN, J.H.; CUELLAR, M-F.; HURD, Y.L.; JUURLINK, D.N.; KOH, H.K.; KREBS E.E.; LEMBKE, A.; MACKAY, S.C.; OUELLETTE, L.L.; SUFFOLETTO, B.; TIMKO, C. Responding to the opioid crisis in North America and beyond: recommendations of the Stanford-Lancet Commission. **The Lancet**, v. 399, p. 555-604, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02252-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02252-2).

KALKMAN, G.A.; KRAMERS, C.; BRINK, W.; SCHELLEKENS, A.F.A. The North America opioid crisis: a European perspective (correspondence) **The Lancet**, v.400, p. 1404, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01594-X)

KENNEDY, M.C.; KARAMOUZIN, M.; MARSHALL, B.D.L. The North America opioid crisis: how effective are supervised consumption sites? (correspondence) **The Lancet**, v.400, p. 1403, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01593-8).

KRANCZYK, N.; GREENE, M.C.; ZORZANELLI, R.; BASTOS, F.I. Rising trends of prescription opioid sales in contemporary Brazil, 2009-2015. **American Journal of Public Health**, v.108, n. 5, p. 666-668, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304341>.

LEE, C.; LIN, M.; MARTINS, K.J.B.; DYCK, J.R.B.; KLARENBACH, S.; RICHER, L.; JESS, E.; HANLON, J.G.; HYSHKA, E.; EURICH, D.T. Opioid use in medical cannabis authorization adult patients from 2013 to 2018: Alberta, Canada. **BMC Public Health**, v. 21, p. 843-853, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10867w>.

LIPPOLD, M.; JONES, C.M.; OLSEN, E.M.; GIROIR, B.P. Racial/ethnic and age group differences in opioid and sybtheticopioid-involved overdose deaths among adults aged ≥ 18 years in metropolitan areas – United States, 2015-2017. **MMWR Recommendations and Reports**, v.68, n. 43, p. 967-973, 2019.

MALTA, D.C.; OLIVEIRA, M.M.; ANDRADE, S.S.C.A.; CAIAFFA, W.T.; SOUZA, M.F.M.; BERNAL, R.T.I. Fatores associados a dor cr6onica na coluna em adultos no Brasil. **Revista de Saude P6blica**, v.51 (Sup1), p.15-9S, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051000052>.

MANCHIKANTI, I.; FELLOWS, B.; AILINANI, H.; PAMPATI, Y. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. **Pain Physician**, v.13, p. 401-435, 2010.

MARRA, E.M.; MAZER-AMIRSHSAHI, M.; MULLINS, P.; PINES, J.M. Opioid administration and prescribing in older adults in US emergence departments (2005-2015). **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 19, n. 4, p. 678-688, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.5.37853>.

PELTZMAN, T.; RAVIDRAN, C.; SCHOEN, P.; MORLEY, S.; DREXLER, K.; KATZ, I.R.; MCCARTHY, J.F. Brief Report: opioid-involved overdose mortality in United States Veterans. **The American Journal on Addictions**, v. 29, p. 340-344, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajad.13027>.

PETZKE, F.; BOCK, F.; HUPPE, M.; NOTHACKER, M.; NORDA, H.; RADBRUCH, L.; SCHILTENWOLF, M.; SCHULER, M.; TOLLE, T.; VINIOL, A.; HAUSER, W. Long-term opioid therapy for chronic noncancer

pain: second update of the German guidelines. **Pain Reports**, v. 5, p. e840, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000840>.

ROMERO, D.E.; SANTANA, D.; BORGES, P.; MARQUES, A.; CASTANHEIRA, D.; RODRIGUES, J.M.; SABBADINI, L. Prevalência, fatores associados e limitações relacionadas ao problema crônico de coluna entre adultos e idosos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. e00012817, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00012817>.

ROSSETO, E.G.; DELLAROZA, M.S.G.; KRELING, M.C.G.; CRUZ, D.A.L.; PIMENTA, C.A.M. Epidemiologia da dor em crianças, adultos e idosos. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, v.18, n. 4, p. 213-224, 1999.

SALMOND, S.; ALLREAD, V. A population health approach to America's opioid epidemic. **Orthopaedic Nursing**, v.38, n. 2, p. 95-108, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000521>.

SHIPTON, E.A.; SHIPTON, E.E.; SHIPTON, A.J. A review of the opioid epidemic: What do we do about it? **Pain Therapy**, v. 7, p. 23-36, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0096-7>.

SILVA, F.S.G.; MARINHO, P.A. Opioides sintéticos: uma nova geração de substâncias psicoativas utilizadas como drogas de abuso. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 52-36, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-6>

STOICEA, N.; COSTA, A.; PERIEL, L.; URIBE, A.; WEAVER, T.; BERGESE, S.D. Current perspectives on the opioid crisis in the US health care system. **Medicine**, v. 98, n. 20, p. e15425, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015425>.

TODD, A. AKHTER, N.; CAIRNS, J.M.; KASIM, A.; WALTON, N.; ELLISON, A.; CHAZOT, P.; ELDABE, S.; BAMBRA, C. The pain divide: a cross-sectional analysis of chronic pain prevalence, pain intensity and opioid utilization in England. **BMJ Open**, v. 8, p. e023391, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-02391>.

URBANOSKI, K.; BAKER, B.; MCGREEVY, P.B.; SLAUNWHITE, A.; PAULY, B. The North American opioid crisis: evidence and nuance on prescribed safer supply. (correspondence). **The Lancet** v. 400, p. 1402-1403, 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01592-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01592-6).

WILTON, J.; ABDIA, Y.; CHONG, M.; KARIM, M.E.; WONG, S.; MACINNES, A.; BALSHAW, R.; ZHAO, B.; GOMES, T.; YU, A.; ALVAREZ, M.; DART, R.C.; KRAJDEN, M.; BUXTON, J.A.; JANJUA, N.Z.; PURSELL, R. Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. **BMJ**, v. 375, p. e066965, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066965>.

ZHU, W.; CHERNEW, M.E.; SHERRY, T.B.; MAESTAS, N. Initial opioid prescriptions among US commercially insured patients, 2012-2017. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 11, p. 1043-1052, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJNsa1807069>.

Cúrcuma para tratamento de tremor nos dedos após infecção por COVID-19: um relato de caso

Turmeric for treating finger tremor after COVID-19 infection: a case report

Bruna Clemente Ávila de Oliveira¹, Caroline Pereira Domingueti*

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

***Corresponding author:** Caroline Pereira Domingueti. Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil, CEP: 35501-296 - E-mail:caroldomingueti@ufsj.edu.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-341X>

Data de Submissão: 10/02/2023; Data do Aceite: 11/09/2023

Citar: OLIVEIRA, B.C.A.; DOMINGUETI, C.P. Cúrcuma para tratamento de tremor nos dedos após infecção por COVID-19: um relato de caso. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 30-39, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-3>

RESUMO

A síndrome pós-COVID-19 é definida como um conjunto de complicações a longo prazo que surge após a infecção pela COVID-19. Dentre os vários sintomas multissistêmicos que os pacientes podem apresentar, tem-se o surgimento de tremores. Objetiva-se neste estudo, relatar o caso de uma paciente que apresentou tremor cinético nos dedos após infecção pela COVID-19 e cuja administração de cúrcuma pode ter contribuído para a melhora deste sintoma. As informações foram obtidas por meio de exame físico e entrevista com a paciente. Dentre as diversas plantas que são reconhecidas por seus potenciais antioxidantes e neuroprotetores, destaca-se a *Curcuma longa* L. Estes efeitos benéficos para a saúde devem-se ao principal constituinte encontrado no seu rizoma: a curcumina. O efeito protetor da curcumina contra doenças neuroperiféricas foi demonstrado por estudos *in vivo* e *in vitro*, sugerindo um possível efeito benéfico da cúrcuma na melhora dos tremores pós-COVID-19 da paciente. O estudo poderá estimular a realização de ensaios clínicos randomizados para a comprovação deste efeito.

Palavras-chave: Curcuma, COVID-19, Tremor.

ABSTRACT

Post-COVID-19 syndrome is defined as a set of long-term complications that arise after infection with COVID-19. Among the various multisystem symptoms that patients may present, we have the appearance of tremors. The objective of this study is to report the case of a patient who presented kinetic tremor in the fingers after COVID-19 infection and whose administration of curcuma may have contributed to the improvement of this symptom. Information was obtained through physical examination and interview with the patient. Among the various plants that are recognized for their antioxidant and neuroprotective potential, *Curcuma longa* L stands out. These beneficial health effects are due to the main constituent found in its rhizome: curcumin. The protective effect of curcumin against neuroperipheral diseases was demonstrated by *in vivo* and *in vitro* studies, suggesting a possible beneficial effect of turmeric in improving the patient's post-COVID-19 tremors. The study may encourage the performance of randomized clinical trials to prove this effect.

Keywords: Curcuma, COVID-19, Tremor.

INTRODUÇÃO

Com o crescimento contínuo dos casos de doentes na pandemia da COVID-19, observou-se que alguns pacientes recuperados da infecção aguda têm apresentado um conjunto de complicações a longo prazo, com denominações distintas, dentre elas síndrome pós-COVID-19 ou também COVID longa (PARUNS, 2021). Estes termos referem-se a um conjunto de sintomas persistentes tardios após quatro semanas ao aparecimento dos primeiros sintomas na fase aguda (NALBADIAN *et al.*, 2021). Estima-se que a síndrome pós-COVID-19 acomete de 10 a 30% dos indivíduos com o histórico da doença (PARUNS, 2021). Dentre os vários sintomas multissistêmicos que os pacientes podem apresentar, destaca-se o surgimento de tremores (DAVIS *et al.*, 2021).

Os tremores consistem em contrações alternadas de músculos inervados e são caracterizados por serem movimentos rítmicos, oscilatórios e involuntários de uma parte do corpo. Estão associados a um espectro etiológico muito heterogêneo, podendo apresentar uma manifestação isolada ou estar envolvidos mediante a um distúrbio neurológico (BHATIA *et al.*, 2017). Dentre os tremores, destaca-se o tremor de repouso e o de ação, sendo o de repouso definido como o tremor em uma parte do corpo que não é ativada voluntariamente, como ocorre na doença de Parkinson, e o de ação, como àquela que é produzido pela contração voluntária do músculo. O tremor de ação ainda pode ser subdividido em postural, cinético e isométrico. O tremor postural é evidenciado quando o membro superior é estendido frente ao corpo, ou seja, mediante movimentos antigravitacionais, como exemplo, tem-se o tremor essencial. Já o tremor cinético ocorre quando é realizada qualquer atividade motora, podendo ser inicial, dinâmico ou final, e que comumente pode envolver além

de membros superiores, cabeça, voz, língua e face. E por fim, o isométrico, é observado quando ocorre uma contração muscular voluntária que é mantida contra um objeto fixo (MATTOS, 1998).

Apesar das causas do surgimento dos tremores ainda não serem bem compreendidas, sabe-se, que o vírus possui neurotropismo devido à afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressa em vários tecidos como pulmão, rim, coração, intestino, cérebro e testículos. A ECA2 possui um papel importante na redução do estresse oxidativo cuja atuação inibe a síntese de espécies reativas do oxigênio (EROs) pela angiotensina 2. Quando a ECA2 está conectada à proteína viral, a sua função fica comprometida e, conseqüentemente, ocorre o aumento de angiotensina 2, resultando em um aumento do ciclo oxidativo e consumo de NADPH (SUHAIL *et al.*, 2020). Assim, os sintomas neurológicos, dentre eles os tremores, que vão sendo apresentados em pacientes com COVID-19 ou COVID longa parecem estar supostamente ligados aos fatores ocasionados pela resposta inflamatória da inatividade da ECA2, importante para a regulação das funções neuroprotetoras, imunomoduladoras e neutralizantes dos estresses oxidativos (BANDALA *et al.*, 2021).

Dentre as diversas plantas que são reconhecidas por seus potenciais antioxidantes e neuroprotetores, destaca-se a cúrcuma, um rizoma alaranjado originado da *Curcuma longa* L., uma planta herbácea perene pertencente à família Zingiberaceae e nativa do sudeste asiático (GOSLING, 2009). Por ter sido introduzida e utilizada em diversos países, inclusive no Brasil, a cúrcuma é indiscutivelmente uma especiaria conhecida e comercializada com nomenclaturas distintas. No Brasil, suas denominações populares são "curcuma", "açafraão", "gengibre dourado" e açafraão da terra (BRASIL, 2015).

Apesar de ser utilizada tradicionalmente como especiaria para dar cor e sabor às preparações alimentares, ela apresenta um potente valor medicinal devido a sua composição química, em particular, a presença de polifenóis, além de sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, esteróis e alcaloides que fornecem a ela ações antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, colérica, carminativa, aromática, estimulante e tônica (GUPTA *et al.*, 2012; AGRAWAL, PARIDHAVI, 2007). Estes efeitos benéficos da cúrcuma para a saúde são na sua maior parte decorrentes do principal constituinte encontrado no seu rizoma, a curcumina, um polifenol lipofílico que atua como componente biologicamente ativo na planta e que contempla de 2 a 5% do pó da cúrcuma (KOCAADAM, SANLIER, 2017).

No Brasil, a espécie é descrita no Formulário de Fitoterápicos 2ª edição em preparação extemporânea, tintura, cápsula contendo a droga vegetal e cápsula com o seu derivado (ANVISA, 2021). Entretanto, a notoriedade da espécie *Curcuma longa* L. cresce com a consagração do rizoma à lista da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) em fevereiro de 2009, visando o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) (MUNIZ *et al.*, 2013).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o uso da cúrcuma apresenta tolerabilidade em altas doses e não apresenta toxicidade em animais e humanos (GUPTA *et al.*, 2012), o que favorece a superioridade do rizoma em comparação aos medicamentos atualmente empregados no tratamento de tremores, tais como betabloqueadores (propranolol) e primidona (LOUIS, 2019). Os ensaios clínicos de fase I indicaram que, em doses de 12 gramas (g) por dia em humanos, a curcumina é segura, mas

apresenta baixa disponibilidade. A razão para a baixa disponibilidade em níveis plasmáticos e teciduais deve-se a má absorção, metabolismo rápido e eliminação sistêmica rápida (ANAND *et al.*, 2007). Por apresentar características lipofílicas, a curcumina possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica para atuar no sistema nervoso central (SNC). Neste local, ela pode atuar como antioxidante devido aos seus dois sítios fenólicos, capazes de doar átomos de hidrogênios favorecendo a eliminação dos radicais livres (BARZEGAR, MOOSAVI-MOVAHEDI, 2011).

O processo fisiológico de reparação e regeneração dos nervos no sistema nervoso periférico (SNP) é complexo, e são as células de *Schwann* (SC), células gliais específicas do SNP, que estão envolvidas em todo o processo de regeneração destes nervos. A utilização da curcumina em lesões periféricas apresentou um importante papel de estímulo na proliferação, migração e diferenciação das SC, além de reduzir sua apoptose e aumentar a quantidade de axônios mielinizados no sistema nervoso (ZHAO *et al.*, 2017). A curcumina ainda é um ligante do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma γ (PPAR- γ) que restringe o mecanismo inflamatório, diminuindo a produção de citocinas como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e ciclo oxigenase 2 (COX-2) (PANDURANGAN *et al.*, 2022). Uma vez que os sintomas neurológicos parecem estar supostamente relacionados à resposta inflamatória (BANDALA *et al.*, 2021), a cúrcuma apresenta um potencial terapêutico no tratamento dos tremores (ZHAO *et al.*, 2017).

Este trabalho teve como objetivo relatar o caso de uma paciente que apresentou tremores cinéticos nos dedos mediante uma síndrome pós-COVID-19 e cuja administração de cúrcuma pode ter contribuído para a melhora deste

sintoma. Acredita-se que este relato de caso possa contribuir consideravelmente para o registro de um fenômeno ainda pouco compreendido.

METODOLOGIA

Este relato de caso foi redigido de acordo com as Diretrizes CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document (RILEY *et al.*, 2017). As informações foram obtidas por meio do exame físico e entrevista com a paciente, a qual concordou com a publicação deste relato de caso e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A redação deste relato de caso foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CAAE: 69653823.4.0000.5545).

RELATO DE CASO

Sintomas durante a infecção aguda pela COVID-19 e na síndrome pós-COVID-19

Paciente do sexo feminino, 36 anos, 1,58 metros de altura, 47 quilos, lactante, relatou que não apresentava doença aguda ou crônica e que não utilizava nenhum medicamento. A paciente apresentou resultado positivo para SARS-CoV-2 no exame de real time reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), considerado padrão-ouro para diagnóstico da COVID-19. Foi observado no exame físico que a paciente apresentou os seguintes sintomas durante a infecção aguda pela COVID-19: diarreia leve, prostração extrema, fraqueza, dores nas costas, congestão nasal e nos ouvidos, febre, perda do olfato, tremor cinético final nos dedos das mãos intermitente que piorava em situações de estresse ou ansiedade. Os sintomas apresentados durante a síndrome pós-COVID-19 foram: prostração extrema, que permaneceu por dois meses, e tremor cinético final nos dedos das mãos intermitente, que persistiu por oito meses. Na figura 1, está apresentada a linha do tempo ilustrando o surgimento e duração destes sintomas, bem como o período de tratamento com a cúrcuma.

| Tempo após início dos sintomas | | | | | | | |
|--|-------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Primeiro mês | Segundo mês | Terceiro mês | Quarto mês | Quinto mês | Sexto mês | Sétimo mês | Oitavo mês |
| Sintomas de infecção aguda por COVID-19: diarreia leve, fraqueza, dores nas costas, congestão nasal e nos ouvidos do 1º ao 15º dia | | | | | | | |
| Febre no 5º dia | | | | | | | |
| Perda de olfato do 9º ao 15º dia | | | | | | | |
| Prostração extrema | | | | | | | |
| Tremor nos dedos das mãos | | | | | | | |
| Tratamento com cúrcuma | | | | | | | |

Figura 1: Linha do tempo dos sintomas apresentados pela paciente durante a infecção aguda pela COVID-19 e durante a síndrome pós-COVID-19 e do tratamento com cúrcuma.

Tratamento com a cúrcuma

Após dois meses do início da infecção, a paciente foi acompanhada pelo farmacêutico, o qual indicou a administração da cúrcuma em pó (cinco gramas diluída em um pouco de água) uma vez ao dia de manhã em jejum. A paciente relatou melhora progressiva do tremor cinético final nos dedos das mãos após a administração da cúrcuma durante o período de seis meses. Essa melhora foi confirmada por meio de exame físico. A paciente narrou não ter utilizado nenhum outro medicamento, além da cúrcuma, durante estes seis meses. Também, relatou não ter apresentado nenhum efeito adverso decorrente da administração da cúrcuma, tais como náusea, diarreia, dor de cabeça, sangramentos, aumento do fluxo menstrual, hipotensão, dores no estômago (BRASIL, 2015; GIORDANO *et al.*, 2019).

A dose diária de 5 gramas de cúrcuma foi estabelecida levando-se em consideração o fato de que há cerca de 2 a 8% de curcumina na cúrcuma, de modo que 5 gramas de cúrcuma contém em torno de 100 a 400 mg de curcumina (SHARMA *et al.*, 2007). Um ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego verificou que a dose diária de 180 mg de curcumina foi eficaz no tratamento da osteoartrite (NAKAGAWA *et al.*, 2014), justificando a dose utilizada pela paciente.

DISCUSSÃO

Até o momento, não há testes diagnósticos de rotina que possam ser aplicados aos sintomas inespecíficos crônicos da síndrome pós-COVID-19 e não há diretrizes internacionais baseadas em evidências a serem seguidas. Por se tratar de um fenômeno recente, estudos têm dado atenção para a identificação de uma lista crescente de sintomas multissistêmicos da síndrome pós-COVID-19. Um estudo exibiu a avaliação de

3.762 pessoas que apresentaram a doença, e que ao longo de sete meses de duração conseguiram identificar 203 sintomas causados pela patologia. Com ênfase, deste total de pacientes, 40% dos entrevistados apresentaram tremores, um sintoma com uma probabilidade de aumentar nos primeiros dois meses, manter-se estabilizado e aumentar significativamente nos últimos seis a sete meses do estudo (DAVIS *et al.*, 2021).

No presente relato de caso foi observada a ocorrência de tremor cinético final nos dedos das mãos intermitente que piora em situações de estresse ou ansiedade durante a síndrome pós-COVID-19 da paciente. Os estudos que relatam a presença de tremores dentre os sintomas multissistêmicos que os pacientes com síndrome pós-COVID-19 podem apresentar, em geral, não fazem a classificação do tremor (DAVIS *et al.*, 2021). Contudo, conhecer qual é o tipo de tremor apresentado é importante, pois pode auxiliar no diagnóstico e tratamento adequados.

Neste relato de caso ainda foi observado um possível efeito benéfico da administração da cúrcuma na melhora do tremor nos dedos das mãos pós-COVID-19 apresentado pela paciente. Devido à sua farmacologia multifacetada, a curcumina consegue modular diversas vias de sinalização envolvidas em várias lesões neurológicas tanto pela redução da atividade inflamatória, como pela diminuição do estresse oxidativo, o que foi verificado por diversos estudos pré-clínicos (JIA *et al.*, 2018; MA *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2016; ABDA, GOMAA, 2015; ADHIKARI *et al.*, 2015; AGTHONG *et al.*, 2015; GREESHMA *et al.*, 2015; BADU *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2014; NAGILLA *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2013; MA *et al.*, 2013; MOHAMMADI *et al.*, 2013; SHARMA *et al.*, 2007).

O papel do estresse oxidativo na doença

de parkinson é bem estabelecido e é um importante evento crônico devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos. A ocorrência da depleção do antioxidante glutathiona peroxidase (GSH) nos neurônios após o estresse oxidativo gera disfunção mitocondrial e, conseqüentemente, morte celular. Ao administrar a curcumina em camundongos, esta se mostrou efetiva para o tratamento de restauração do GSH superando a depleção. Injeções intraperitoneais em camundongos apenas com curcumina (três doses de 50 mg/kg por dia) resultou em um aumento duas vezes maior nos níveis de GSH cerebral, enfatizando assim a atividade antioxidante e a capacidade da curcumina de manter os níveis neuronais de GSH do animal (JAGATHA *et al.*, 2008).

A cúrcuma também apresentou ação na regeneração nervosa em camundongos após lesão de esmagamento do nervo. A regeneração nervosa pela curcumina (100 mg/kg e 300 mg/kg) foi análoga a metilcobalamina (vitamina que possui efeito neuroprotetor utilizada no tratamento de doenças neuronais degenerativas) (MA *et al.*, 2013). Em outro estudo, foi realizada a amputação completa do nervo ciático em camundongos e foram administradas doses de 40 mg/kg e 20 mg/kg de curcumina, as quais promoveram mudanças satisfatórias no aumento do potencial de ação dos nervos ciáticos bem como na velocidade de condução dos neurônios motores (LIU *et al.*, 2016). Sabe-se que, a presença de evidências de regeneração nervosa não garante a recuperação funcional, pois os axônios regenerados podem não atingir seus alvos pretendidos. No entanto, descobriu-se que a curcumina foi capaz de atingir uma amplitude do potencial de ação muscular diretamente proporcional ao número de fibras nervosas que inervam o músculo alvo, comprovando

o seu benefício na função neuromotora em camundongos (MA *et al.*, 2013; MOHAMMADI *et al.*, 2013).

Uma revisão sistemática, que incluiu 30 estudos pré-clínicos, avaliou o emprego da cúrcuma para o tratamento de doenças neuroperiféricas. Os autores dessa revisão concluíram que o rizoma apresentou um efeito benéfico na sensibilidade tátil a estímulos dolorosos de ação mecânica e térmica em modelos animais de neuropatia diabética, ciática, induzida por vincristina ou cisplatina e alcóolica, demonstrando um grande potencial da cúrcuma para o tratamento destas neuropatias (SILVEIRA *et al.*, 2022).

A potencial aplicação da curcumina no tratamento da neuropatia diabética é evidente. Dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa são alguns dos sintomas clinicamente verificados (MA *et al.*, 2016). Sabe-se que a neuropatia é uma das complicações mais comuns do diabetes mellitus e não há tratamento que não apresente ao paciente o ônus de suas complicações (DAUGHERTY *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2007).

Os mecanismos subjacentes ao efeito satisfatório da cúrcuma no tratamento da neuropatia diabética relaciona-se com melhora do controle glicêmico, redução do estresse oxidativo e diminuição de citocinas pró-inflamatórias (MA *et al.*, 2016; ABDA, GOMAA, 2015). O tratamento com a cúrcuma aumentou os níveis de enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e GSH no nervo ciático de ratos com neuropatia diabética (ADHIKARI *et al.*, 2015). Além disso, atenuou a dor neuropática em ratos diabéticos, por meio da inibição do estresse oxidativo mediado pela NADPH oxidase na

medula espinhal (ZHAO *et al.*, 2014). A redução da atividade da ciclooxigenase e da prostaglandina peroxidase no nervo ciático também estão associadas ao efeito benéfico da cúrcuma em ratos com neuropatia diabética (NAGILLA *et al.*, 2014).

Agentes específicos que limitam a produção e/ou atividade do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) podem inibir o desenvolvimento e exacerbação da neuropatia diabética. Em camundongos diabéticos, a curcumina atenuou a alodinia (dor provocada por estímulo que não possui o objetivo de gerar dor) e a hiperalgesia térmica, o que foi associado à redução dos níveis de TNF- α , interleucina 10 (IL-10) e peróxido no nervo ciático (ABDA, GOMAA, 2015; LI *et al.*, 2013; SHARMA *et al.*, 2007). Em adição, a curcumina reduziu a produção de interleucina 1 beta (IL-1 β) e conexina 43 nos gânglios da raiz dorsal de ratos com neuropatia diabética (JIA *et al.*, 2018).

A cúrcuma também é evidenciada como promissora no tratamento dos efeitos adversos neuropáticos decorrentes do uso dos medicamentos antineoplásicos vincristina e cisplatina (AGTHONG *et al.*, 2015; GREESHMA *et al.*, 2015; BADU *et al.*, 2014). Estes medicamentos são neurotóxicos e capazes de ocasionar neuropatias periféricas induzidas pela quimioterapia por provocar estresse oxidativo, liberação de mediadores inflamatórios, além de gerar déficit de condução nervosa, alterações estruturais, incluindo perda de gânglio da raiz dorsal de neurônios e atrofia do núcleo neuronal, ocasionando a interrupção do tratamento pelo paciente (BADU *et al.*, 2014). A curcumina apresentou ação de hipoalgesia, ou seja, diminuição nos estímulos da sensibilidade à dor, além de promover atrofia nucleolar e atenuação parcial da perda de neurônios em ratos com

neuropatia induzida pela cisplatina (AGTHONG *et al.*, 2015).

As credenciais da curcumina como um composto terapêutico apresentando multifunções em lesões neurológicas já são sustentadas em diversos estudos pré-clínicos nas últimas décadas (JIA *et al.*, 2018; MA *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2016; ABDA, GOMAA, 2015; ADHIKARI *et al.*, 2015; AGTHONG *et al.*, 2015; GREESHMA *et al.*, 2015; BADU *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2014; NAGILLA *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2013; MA *et al.*, 2013; MOHAMMADI *et al.*, 2013; SHARMA *et al.*, 2007), enaltecendo a hipótese de que a administração da cúrcuma possa ter contribuído para a melhora dos tremores pós-COVID-19 da paciente.

Contudo, muitas respostas pendentes em torno da COVID-19 e suas sequelas ainda permanecem. A falta de uma definição consistente sobre síndrome pós-COVID-19 e a dificuldade devido às poucas informações sobre a gravidade dos sintomas, curso clínico esperado e o retorno a saúde inicial são fatores limitantes deste trabalho. Outro ponto limitante consiste na falta de padronização da quantidade de curcumina presente no pó da cúrcuma utilizado pela paciente e no desconhecimento da biodisponibilidade da curcumina administrada.

A cúrcuma apresenta baixa absorção intestinal, rápido metabolismo e eliminação sistêmica, o que resulta em baixa biodisponibilidade. Nanopartículas, lipossomas, micelas e complexos fosfolipídicos são novas formulações promissoras que parecem proporcionar um aumento da biodisponibilidade da cúrcuma (ANAND *et al.*, 2007). Apesar da baixa biodisponibilidade em seres humanos, uma revisão sistemática incluiu vários estudos que demonstraram que o emprego do extrato de cúrcuma e do pó de cúrcuma resulta em efeitos anti-inflamatórios significativos em

pacientes com osteoartrite (ZENG *et al.*, 2021).

Em contrapartida, por se tratar de um relato de caso sobre a utilização do rizoma para uso em tratamento do tremor após a COVID-19, o estudo pode fornecer subsídios para futuros ensaios clínicos, visto que com o reconhecimento de inúmeros casos da síndrome pós-COVID-19, compreender e tratar a persistência dos sintomas, além da fase aguda, é uma necessidade atual e a cúrcuma pode ser promissora para exercer um efeito terapêutico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há evidências de que a administração da cúrcuma possa ter contribuído para a melhora do tremor cinético final nos dedos das mãos intermitente apresentado pela paciente durante a síndrome pós-COVID-19. Vários ensaios pré-clínicos já demonstraram a efetividade da curcumina como agente neuroprotetor em diversos modelos animais de neuropatias. Portanto, este relato de caso enaltece a importância da realização de ensaios clínicos para a comprovação dos efeitos neuroprotetores da cúrcuma para o tratamento do tremor pós-COVID-19 e, também, para o tratamento de outras doenças neurológicas.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES:

Os autores do presente estudo declaram não haver vínculos com outras organizações além da Universidade Federal de São João Del-Rei, e que não há a sobreposição de interesses financeiros, comerciais, políticos ou de qualquer outra ordem que possam influenciar no artigo.

REFERÊNCIAS

- ABDA, A.E.S.H.; GOMAA, A.M.S. Effects of curcumin and captopril on the functions of kidney and nerve in streptozotocin-induced diabetic rats: role of angiotensin converting enzyme 1. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 40, n. 10, p. 1061–1067, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0145>
- ADHIKARI R, JYOTHI Y, BORA D, VAMSEE V.A. Combined effect of aqueous extract of curcuma longa linn. With metformin in diabetes induced neuroptahic pain in rats. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, p. 166–170, 2015.
- AGRAWAL, S.S.; PARIDHAVI, M. **Herbal Drug Technology**. 2a ed. India: [s.n], 2007.
- AGTHONG S, KAEWSEMA A, CHAROENSUB T. Curcumin ameliorates functional and structural abnormalities in cisplatin-induced neuropathy. **Experimental Neurobiology**, v. 24, p. 139-145, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.2.139>
- ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A.B.; NEWMAN, R.A.; AGGARWAL, B.B. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 807–818, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- ANVISA. Brasil. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira/Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa; 2ª edição; 2021.
- BABU, A.; PRASANTH, K.G.; BALAJI, B. Effect of curcumin in mice model of vincristine induced neuropathy. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 6, p. 838–848, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.943247>
- BANDALA, C.; CORTES-ALTAMIRANO, J.L.; REYES-LONG, S.; LARA-PADILLA, E.; ILIZALITURRI-FLORES, I.; ALFARO-RODRÍGUEZ, A. Putative mechanism of neurological damage in COVID-19 infection. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 81, n. 1, p. 69-79, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21307/ane-2021-008>
- BARZEGAR, A.; MOOSAVI-MOVAHEDI, A.A. Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. Calixto JB, editor. **PLoS ONE**, v. 6, n. 10, p. e26012, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026012>
- BHATIA, K.P.; BAIN, P.; BAJAJ, N.; ELBLE, R.J.; HALLETT, M.; LOUIS, E.D.; RAETHJEN, J.; STAMELOU, M.; TESTA, C.M.; DEUSCHL, G. Tremor task force of the International

Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. **Movement Disorders**, v. 33, n. 1, p. 75-87, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.27121>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monografia da espécie Curcuma longa L. (CURCUMA)**. Brasília:(DF): Ministério da Saúde; 2015.

DAUGHERTY, D.J.; MARQUEZ, A.; CALCUTT, N.A.; SCHUBERT, D. A novel curcumin derivative for the treatment of diabetic neuropathy. **Neuropharmacology**, v. 129, p. 26-35, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.007>

DAVIS, H.E.; ASSAF, G.S.; MCCORKELL, L.; WEI, H.; LOW, R.J.; RE'EM, Y.; REDFIELD, S.; AUSTIN, J.P.; AKRAMI, A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EclinicalMedicine**. 101019, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>

GIORDANO, A.; TOMMONATO, G. Curcumin and Cancer. **Nutrients [Internet]**, v. 11, n. 10, p. 2376, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102376>

GOSLING, C. Leung's Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs, and Cosmetics 3 rd edition. Reference Reviews. v. 24, n. 7, p. 603-605, 2009.

GREESHMA, N.; PRASANTH, K.G.; BALAJI, B. Tetrahydrocurcumin exerts protective effect on vincristine induced neuropathy: Behavioral, biochemical, neurophysiological and histological evidence. **Chemico-Biological Interactions**, v. 238, p. 118-128, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.06.025>

GUPTA, S.C.; SUNG, B.; KIM, J.H.; PRASAD, S.; LI, S.; AGGARWAL, B.B. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 9, p. 1510-1528, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100741>

JAGATHA, B.; MYTHRI, R.B.; VALI, S.; BHARATH, M.M.S. Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 44, n. 5, p. 907-917, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.01>

JIA, T.; RAO, J.; ZOU, L.; ZHAO, S.; YI, Z.; WU, B.; LI, L.; YUAN, H.; SHI, L.; ZHANG, C.; GAO, Y.; LIU, S.; XU, H.; LIU, H.; LIANG, S.; LI, G. Nanoparticle-encapsulated curcumin inhibits

diabetic neuropathic pain involving the P2Y12 receptor in the dorsal root ganglia. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 755, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00755>

KOCAAADAM, B.; SANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>

LI, Y.; ZHANG, Y.; LIU, D.B.; LIU, H.Y.; HOU, W. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- α in a rat model. **International Journal of Medical Sciences**, v. 10, p. 377-381, 2013. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.5224>

LIU, G.M.; XU, K.; LI, J.; LUO, Y.G. Curcumin upregulates S100 expression and improves regeneration of the sciatic nerve following its complete amputation in mice. **Neural Regeneration Research**, v. 11, n. 8, p. 1304-1311, 2016. DOI: [10.4103/1673-5374.189196](https://doi.org/10.4103/1673-5374.189196)

LOUIS, E.D. Tremor. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 4, p. 959-975, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000748>

MA, J.; LIU, J.; YU, H.; WWANG, Q.; CHEN, Y.; XIANG, L. Curcumin promotes nerve regeneration and functional recovery in rat model of nerve crush injury. **Neuroscience Letters**, v. 547, p. 26-31, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.054>

MA, J.; YU, H.; LIU, J.; CHEN, Y.; WANG, Q.; XIANG, L. Curcumin promotes nerve regeneration and functional recovery after sciatic nerve crush injury in diabetic rats. **Neuroscience Letters**, v. 610, p. 139-143, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.11.005>

MATTOS, J.P.D. Diagnóstico diferencial dos tremores. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, p. 320-323, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000200027>

MOHAMMADI, R.; MAHMOODI, H. Improvement of peripheral nerve regeneration following nerve repair by silicone tube filled with curcumin: A preliminary study in the rat model. **International Journal of Surgery**, v. 11, n. 9, p. 819-825, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijvs.2013.08.011>

MUNIZ, R.M.C.C.; CAVALCANTE, A.L.C.; PEREIRA, L.M.S.; SOUSA, F.C.F. VASCONCELLOS, S.M.M.; MACEDO, D.S.; VIANA, G.S.B; FONTELES, M.M.F. Plantas Medicinais da RENISUS de Atuação Central. **Infarma. Ciências Farmacêuticas**, v. 24, n. 1-3, p. 75-80, 2013.

NAGILLA, B.; REDDY, K.P. Neuroprotective and antinociceptive effect of curcumin in diabetic neuropathy in rats. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 5, p. 131–138, 2014.

NAKAGAWA, Y.; MUKAI, S.; YAMADA, S.; MATSUYUKI, M.; TARUMI, E.; HASHIMOTO, T.; TAMURA, C.; IMAIZUMI, A.; NISHIHARA, J.; NAKAMURA, T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. **Journal of Orthopaedic Science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association**, v. 19, n. 6, p. 933–939, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0633-0>

NALBADIAN, A.; SEHGAL, K.; GUPTA, A.; MADHAVAN, M.V. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 22, n. 27, p. 601–615, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

PANDURANGAN, P.; SHUBHASRE, P.N.; PENDEM, V.N.; THIRUNAVUKKARASU, S. *et al.* Anti COVID-19 drug - potential bioactive compounds from sprout shoots of curcuma Longa rhizome and molecular interaction studies. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 4974–4989, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC124.49744989>

PARUNS, D.V. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. **Medical Science Monitor**, v. 27, p. e933446, 2021. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.933446>

RILEY, D.S.; BARBER, M.S.; KIENLE, G.S.; ARONSON, J.K. *et al.* CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 89, p. 218–235, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>

SHARMA, R.A.; STEWARD, W.P.; GESCHER, A.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 595, p. 453–470, 2007. DOI: https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_20

SHARMA, S.; CHOPRA, K.; KULKARNI, S.K. Effect of Insulin and its Combination with Resveratrol or Curcumin in Attenuation of Diabetic Neuropathic Pain: Participation of Nitric Oxide and TNF-alpha. **Phytotherapy research: PTR**, v. 21, n. 3, p. 278–283, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.2070>

SILVEIRA, R.S.; BALDONI, A.O.; COUTO, R.O.; DOMINGUETI, C.P. Efeito da Cúrcuma (açafão) para o tratamento de neuropatias periféricas: uma revisão sistemática. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. Aceito para publicação. 2023.

SUHAIL, S.; ZAJAC, J.; FOSSUM, C.; LOWATER, H. *et al.* Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. **The Protein Journal**, v. 39, n. 6, p. 644–656, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>

ZENG, L.; YU, G.; HAO, W.; YANG, K. *et al.* The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 41, n. 6, p. BSR20210817, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20210817>

ZHAO, Z.; LI, X.; LI, Q. Curcumin accelerates the repair of sciatic nerve injury in rats through reducing Schwann cells apoptosis and promoting myelination. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 1103–1110, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.099>

ZHAO, W.C.; ZHANG, B.; LIAO, M.J.; ZHANG, W.X. *et al.* Curcumin ameliorated diabetic neuropathy partially by inhibition of NADPH oxidase mediating oxidative stress in the spinal cord. **Neuroscience Letters**, v. 560, p. 81–85, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.019>

Figura 1: Linha do tempo dos sintomas apresentados pela paciente durante a infecção aguda pela COVID-19 e durante a síndrome pós-COVID-19 e do tratamento com cúrcuma.

Efficacy and safety of propolis in the treatment of periodontal diseases: systematic review and meta-analysis

Eficácia e segurança da própolis no tratamento de doenças periodontais: revisão sistemática e meta-análise

Christiane Fátima Oliveira¹; Brayan Jonas Mano-Sousa¹; Marco Aurélio Benini Paschoal²; Ana Julia Pereira Santinho Gomes¹; Vinícius Silva Belo¹; Joaquim Mauricio Duarte-Almeida¹

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

2. Departamento de Saúde Bucal da Criança e do Adolescente, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

***Corresponding author:** Brayan Jonas Mano-Sousa, Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour. 35501-296, Divinópolis - MG, Brazil. ORCID:0000-0002-8907-8407. E-mail: brayanmano@live.com

Data de Submissão: 21/03/2023 ; Data do Aceite: 28/09/2023.

Citar: OLIVEIRA, C.F.; MANO-SOUSA, B.J.; PASCHOAL, M.A.B; GOMES, A.J.P.S.; BELO, V.S.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. Efficacy and safety of propolis in the treatment of periodontal diseases: systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 40-54, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-4>

ABSTRACT

Periodontal diseases (PD) have traditionally been associated with the development of certain systemic conditions. The possible treatment of PD with natural agents has been the subject of great interest in recent years, due to the increasing bacterial resistance to antibiotic therapy. Propolis is a natural substance which has proven useful for treating periodontal disease. This systematic review and meta-analysis gather evidence of the efficacy and safety of propolis intervention in PD. CINAHL, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, LILACS, PubMed, SciELO, Scopus, and Web of Science databases were searched for studies. This systematic review has a protocol registered in PROSPERO (CRD42021273137). 1,884 records were obtained from the searches, of which 12 met the eligibility requirements. The results demonstrated the efficacy and safety for all dental formulations containing propolis. Toothpaste was the most effective in removing biofilm, with improvement in gingival inflammation. However, the most accessible formulation was mouthwash, highlighting its use in patients with motor difficulties. Subgingival irrigation of the hydro-alcoholic solution of propolis is the method of choice in the clinic to reduce inflammation and microorganisms responsible for periodontitis, according to the results observed in the meta-analysis regarding the parameters gingival index (GI), pocket probing depth (PPD), and clinical attachment index (CAL). The different pharmaceutical forms containing propolis showed efficacy and safety in the treatment of PD. In this meta-analysis, it was possible to prove the efficacy of the treatment by subgingival irrigation in the parameters GI, PPD, and CAL. New perspectives for standardizing clinical protocols for the diagnosis of periodontal diseases, for better clinical evidence.

Keywords: Gingivitis, Periodontitis, Biofilms, Bee products, subgingival irrigation.

RESUMO

As doenças periodontais (DP) têm sido tradicionalmente associadas ao desenvolvimento de certas condições sistêmicas. O possível tratamento da DP com agentes naturais tem sido objeto de grande interesse nos últimos anos, devido ao aumento da resistência bacteriana à antibioticoterapia. A própolis é uma substância natural que tem se mostrado útil no tratamento da doença periodontal. Esta revisão sistemática e meta-análise reúne evidências da eficácia e segurança da intervenção da própolis na DP. As bases de dados CINAHL, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, LILACS, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science foram pesquisadas em busca de estudos. Esta revisão sistemática possui protocolo registrado no PROSPERO (CRD42021273137). Foram obtidos 1.884 registros, dos quais 12 atenderam aos requisitos de elegibilidade. Os resultados demonstraram a eficácia e segurança de todas as formulações odontológicas contendo própolis. O creme dental foi o mais eficaz na remoção do biofilme, com melhora da inflamação gengival. Entretanto, a formulação mais acessível foi o colutório, destacando-se seu uso em pacientes com dificuldades motoras. A irrigação subgengival da solução hidroalcolica de própolis é o método de escolha na clínica para reduzir a inflamação e os micro-organismos responsáveis pela periodontite, de acordo com os resultados observados na meta-análise quanto aos parâmetros índice gengival (GI), profundidade de sondagem de bolsa (PPD) e índice de fixação clínica (CAL). As diferentes formas farmacêuticas contendo própolis mostraram eficácia e segurança no tratamento da DP. Nesta meta-análise foi possível comprovar a eficácia do tratamento por irrigação subgengival nos parâmetros GI, PPD e CAL. Novas perspectivas para padronização de protocolos clínicos para o diagnóstico de doenças periodontais, para melhor evidência clínica.

Palavras-chave: Gengivite, Periodontite, Biofilmes, Produtos apícolas, irrigação subgengival.

INTRODUCTION

Oral health is an important factor in the well-being of the human body, as it summarizes the general health and maintenance of the physical, mental, and social well-being of individuals. However, several problems can affect the oral cavity, such as cancer, glandular dysfunction, caries, trauma and periodontal disease. When diagnosed early, periodontal disease (PD; e.g., gingivitis and periodontitis) can be properly treated and controlled to prevent the disease progression. Otherwise, it is possible that there will be a loss of tissue supporting and supporting the tooth, as well as the alveolar bone, periodontal ligament fibers, mobility and, finally, tooth loss (MIRANDA *et al.*, 2019; PAROLIA *et al.*, 2022; SPARABOMBE *et al.*, 2019).

Focusing on PD etiology, interactions involving microorganisms, host immune system, oral hygiene, heredity and possible systemic changes must be present (ALMEIDA; MATHEUS, 2019). The development of effective strategies for the treatment of periodontitis has been a challenge, considering the increase growing in opportunistic

bacterial infections, deficient oral hygiene, the habit of brushing and systemic diseases. To date, non-surgical, surgical and plaque control interventions have been the conventional modalities of periodontal treatment (KIM *et al.*, 2021).

Although adjuvant therapies including antibiotics or supplements may be employed, their use has been limited by the resistance of microorganisms, as well as their partial efficacy (KIM *et al.*, 2021). Hence, the use of natural compounds has gained popularity due to their low cost and greater ease of access, especially in communities with inadequate public health conditions. Furthermore, there is a greater patient compliance due to the low incidence of adverse events (HASANI-RANJBAR *et al.*, 2013; LISBONA-GONZÁLEZ *et al.*, 2021; NAKAO *et al.*, 2020; PAROLIA *et al.*, 2022).

Propolis is a natural product, composed of resinous substance produced by bees as a defense against intruders, in addition to being used as a repair, isolation, fixation and microbiological protection

material in hives (SILVEIRA *et al.*, 2021; SOBRINHO *et al.*, 2022). Its composition generally includes 50% resin of vegetable origin, 30% wax, 10% aromatic and essential oils, 5% pollen and 5% other compounds (DEGHANI *et al.*, 2019; PUNDIR *et al.*, 2017).

A great progress and development have been acquired in research with preparations containing propolis, both for the prevention of PD and for the maintenance of oral health (ANAUATE NETTO *et al.*, 2013; DEGHANI *et al.*, 2019; FURTADO JÚNIOR *et al.*, 2020; LISBONA-GONZÁLEZ *et al.*, 2021; PAROLIA *et al.*, 2022). On the other hand, there is a gap in literature focusing on this quality of publications regarding this subject.

In this context, the present systematic review and meta-analysis evaluated the clinical use of propolis in PD, the products used and their dosage in addition to estimating the quality and the risk of bias of the publications.

METHODS

The protocol for this systematic review was registered in PROSPERO (CRD42021273137) (OLIVEIRA; MANO-SOUSA; DUARTE-ALMEIDA, 2021), following the guidelines Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2015). The study was conducted and investigated the following question: *“Is the treatment of periodontal diseases with propolis safe and effective?”*

Study search and selection strategy

Electronic searches were performed in the following databases: CINAHL, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, LILACS, PubMed, SciELO, Scopus, and Web of Science, using the descriptors periodontal disease, propolis, gingivitis, and/or periodontitis, without language and date restrictions.

The search criteria and date are described in Supplementary Table 1.

Duplicate records were excluded using the reference managers (Mendeley® and JabRef). The non-duplicate citations were imported into the Rayyan Systematic Review platform (<https://rayyan.qcri.org/>) (OUZZANI *et al.*, 2016). The eligibility process was conducted in two distinct phases. First, two researchers independently (BJMS or CFO) screened all non-duplicate articles and excluded non-relevant articles based on title or abstract. Discrepancies were resolved by a third researcher (JMMDA). In a second moment, the full texts of the studies selected in the screening were re-evaluated for eligibility criteria by the two researchers. Any discrepancies were also resolved by a third investigator (JMMDA).

Eligibility Criteria

The selection of studies for this review was defined and carried out using the PICOS strategy (Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study Type):

- *Population (P)*: Individuals, of any age, of both sexes and with periodontal disease;
- *Intervention (I)*: Treatment with propolis in any route of administration and concentration;
- *Comparison (C)*: Values at the start of treatment were compared with values after treatment in the intervention and control groups;
- *Outcome (O)*: Efficacy of propolis in patients with PD (gingivitis and periodontitis) or possible adverse events;
- *Type of study (S)*: Clinical studies including values before and after treatment and with the existence of a control group.

Reviews, studies on animals, case reports, summaries in annals of events, editorials, with endodontic, orthodontic, cariostatic purposes, prosthesis,

| Table 1 | | |
|--------------------------|----------------|--|
| Data | Base | Descritores de pesquisa |
| 10/07/2020 26/04/2021 | 2015 | <i>propolis</i> [Palavras] and doença periodontal [Palavras] <i>propolis</i> [Palavras] and Odontologia [Palavras] <i>Propolis gengivites propolis</i> [Palavras] and gengivite [Palavras] |
| 10/07/2020 26/04/2021 | Embase | ' <i>propolis</i> '/expAND'periodontal disease'/exp ' <i>propolis</i> '/expAND'dentistry'/exp (' <i>propolis</i> '/exp OR <i>propolis</i>) AND (' <i>gingivitis</i> '/expOR <i>gingivitis</i>) |
| 10/07/2020 26/04/2021 | CINAHL | <i>propolis</i> AND <i>periodontal disease</i> <i>propolis</i> AND <i>dentistry</i> <i>propolis</i> AND <i>gingivitis</i> |
| 10/07/2020 26/04/2021 | Scopus | (TITLE-ABS-KEY (<i>propolis</i>) AND TITLE-ABS-KEY <i>periodontal</i> AND <i>disease</i> (TITLE-ABS-KEY (<i>propolis</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>dentistry</i>) (TITLE-ABS-KEY (<i>propolis</i>) AND TITLE-ABS-KEY (<i>gingivitis</i>)) |
| 10/07/2020 26/04/2021 | Web of Science | (<i>propolis</i>) AND TÓPICO: (<i>periodontal disease</i>) (<i>propolis</i>) AND TÓPICO: (<i>dentistry</i>) (<i>propolis</i>) AND TÓPICO: (<i>gingivitis</i>) |
| 10/07/2020 26/04/2021 | PubMed | ("Propolis"[Mesh]) AND ("Dentistry"[Mesh] OR "Evidence-Based Dentistry"[Mesh]) ("propolis"[MeSH Terms] OR"propolis"[All Fields]) AND ("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[AllFields] AND"diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal"[AllFields] AND"dis-ease"[All Fields]) OR"periodontal disease"[All Fields]) ("propolis"[MeSH Terms] OR"propolis"[All Fields]) AND ("gingivitis"[MeSH Terms] OR"gingivitis"[All Fields]) |
| 13/07/2020 26/04/2021 | CENTRAL | <i>propolis</i> in Title Abstract Keyword AND <i>periodontal disease</i> in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) <i>propolis</i> in Title Abstract Keyword AND <i>gingivitis</i> in TitleAbstract Keyword - (Word variations have been searched) <i>propolis</i> in Title Abstract Keyword AND <i>dentistry</i> in TitleAbstract Keyword - (Word variations have been searched) |
| 13/07/2020 26/04/2021 | SciELO | (<i>propolis</i>) AND (<i>dentistry</i>) (<i>propolis</i>) AND (<i>periodontal disease</i>) (<i>propolis</i>) AND (<i>gingivitis</i>) |

Table 1. Characteristics of the studies included in this systematic review and meta-analysis.

periodontal disease of systemic origin or with the use of prostheses, propolis associated with any other herbal medicine, studies *in vitro* and *in silico*, and articles not available in full, even after contacting the authors, were excluded.

Data extraction

The information collected was described in the form of tables in the Microsoft Excel® software (Microsoft Office 2019, Microsoft, California, USA). The following data were collected: author, year of publication, study location, type, and concentration of propolis and pharmaceutical form for dental use. All papers were written in English language. Also was collected the number of participants, parameters evaluated and biological activity, as well as any typification and concentration of propolis and pharmaceutical form.

Assessment of quality and risk of bias

Study quality was assessed using the Jadad scale (JADAD *et al.*, 1996). In addition, the risk of bias was evaluated using the Cochrane Risk of Bias (RoB) 2.0 tool (HIGGINS, GREEN, 2015). In case of missing information, the answer “no” was given for this criterion. The “not informed”, “not likely” and “yes probable” were attributed to possible risk of bias.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with Comprehensive Meta-analysis software, version 2.0.057 (Biostat, Englewood, NJ, USA). Fixed-effect meta-analyses (MANO-SOUSA *et al.*, 2021) were performed to pool data of two studies according to the outcomes grouped at 4 and 12 weeks. Differences between pre- and post-treatment means in the intervention and control groups were combined to produce the pooled standardized mean differences. The heterogeneity in the primary results was

analyzed using the Q test and the I^2 statistic, which describes the percentage of real dispersion in effect-sizes which is not due to the random error. In all procedures, the significance level was 5%. Studies not included in the meta-analyses were discussed qualitatively, based on statistical significance and the strength of associations.

RESULTS

Search results

The searches found 1,884 documents. After removing duplicates, 1101 studies were analyzed by reading the title and abstract. 998 articles that did not meet the eligibility criteria. 101 articles were selected for full reading. After this step, 12 articles were included, as reported in the PRISMA flow chart detailing the screening process and some reasons for excluding the articles (Figure 1). Finally, only two studies were analyzed in the meta-analysis (PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014).

Characteristics of the included studies

The characteristic of our population was a slightly higher proportion of female patients (58%) and aged between 12 and 73 years (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; COUTINHO, 2012; ERCAN *et al.*, 2015; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; SANGHANI *et al.*, 2014; SKABA *et al.*, 2013). The older population range was reported by Nakao *et al.* (2020), while the younger ones were described in the article by Peycheva *et al.* (2019). Several origins of propolis used in the studies, with a predominance of Brazilian green propolis (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; SKABA *et al.*, 2013), followed by Indian propolis (COUTINHO, 2012; SANGHANI *et al.*, 2014), and propolis of Bulgaria (PEYCHEVA *et al.*, 2019). Pharmaceutical forms distributed in the following

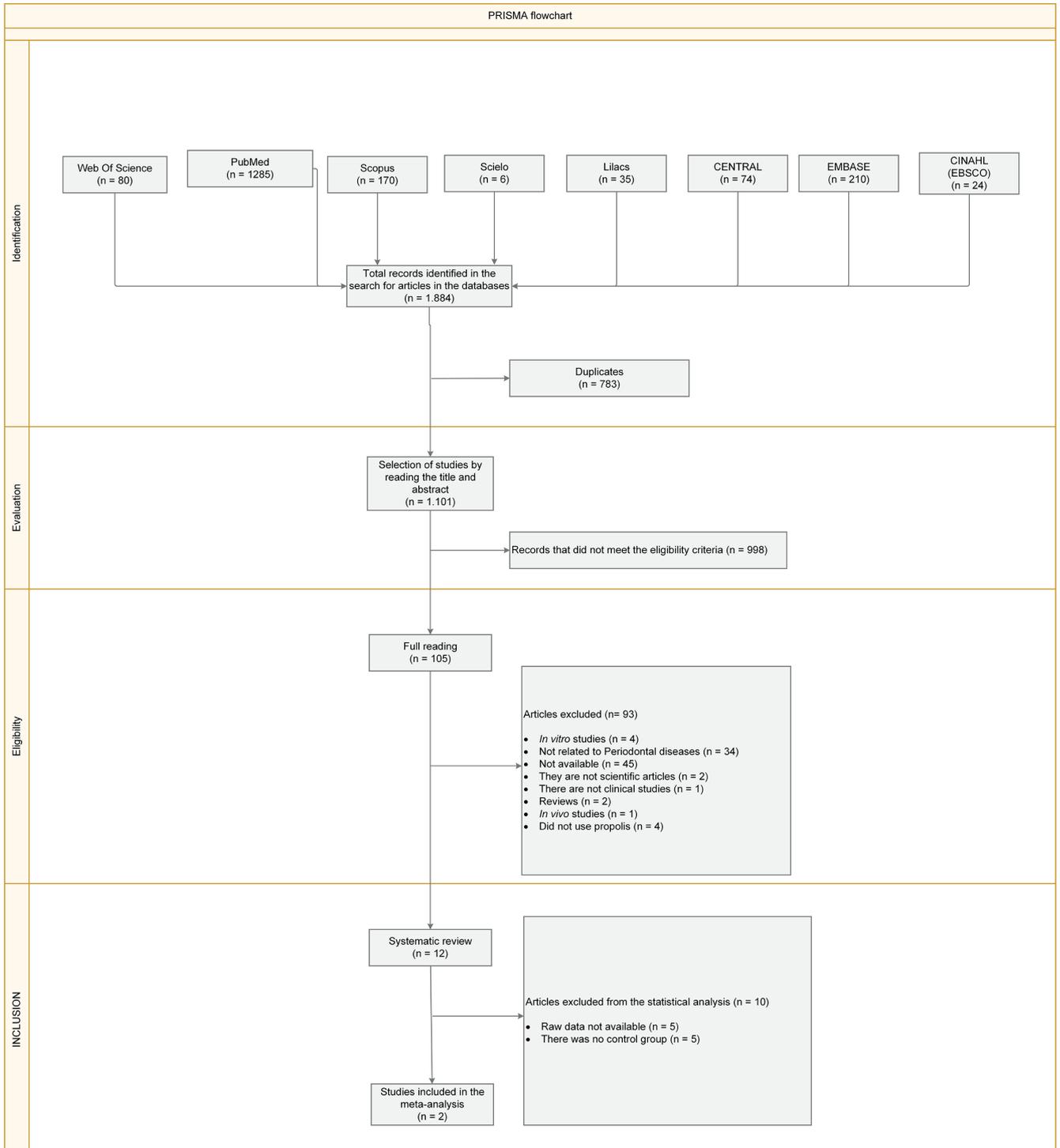


Figure 1. PRISMA Flowchart reporting the study screening process. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

groups: toothpaste (KUMAR, 2015; PEYCHEVA *et al.*, 2019; SKABA *et al.*, 2013), mouthwash (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; ERCAN *et al.*, 2015), subgingival application (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014), and chewable gum (GHAIBIE *et al.*, 2016). Five implemented microbiological evaluation (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014) and one used interleukin as markers of gingival inflammation (PEYCHEVA *et al.*, 2019). Different clinical parameters: gingival index (GI), plaque index (PI), bleeding on probing (BOP), proximal plaque index (PPI), pocket probing depth (PPD), sulcus bleeding index (SBI), papillary bleeding index (PBI), tooth mobility (TM), clinical attachment index (CAL).

Propolis as toothpaste formulation

This dental group was included in three studies (KUMAR, 2015; PEYCHEVA *et al.*, 2019; SKABA *et al.*, 2013). The dosage of dentifrice containing propolis was described in only two articles. However, they do not adequately describe the amounts of material used. The authors described the addition of ten drops or a peanut-like portion of propolis added to commercial toothpaste.

Microbiological assessment is an auxiliary tool in the prognosis of periodontal pathologies and was used in three studies (KUMAR, 2015; PEYCHEVA *et al.*, 2019; SKABA *et al.*, 2013). Propolis provided significant reduction in microbial load in salivary analyses, in the gingival sulcus, in the subgingival biofilm. Yet, different markers such as interleukin 1-beta (IL-1 β) or polymerase chain reaction (PCR) were used (KUMAR, 2015; PEYCHEVA *et al.*, 2019; SKABA *et al.*, 2013).

The composition of propolis was evaluated qualitatively and quantitatively by different methods. In the qualitative analysis, the chromatographic methods were mentioned, with the use of High Performance Liquid Chromatographic with diode array detector (HPLC-DAD). Flavonoids and cinnamic acids were the most cited active compounds in propolis. In the quantitative evaluation, the Folin-Ciocalteu spectrometry method was used, highlighting the high concentration (58.90 mg/g) of artepillin C in Brazilian green propolis and Caffeic acid (55.16%) in propolin® (PEYCHEVA *et al.*, 2019; SKABA *et al.*, 2013).

Propolis as mouthwash formulation

Three *in vivo* studies that contained propolis in their formulation as mouthwashes were reviewed (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; ERCAN *et al.*, 2015). Bretz *et al.* (2014) performed a study of co-twins, which explored the correspondence in many observed and unobserved factors. The stronger the residual phenotypic correlation between the twins (attributable to known factors), the greater the power to detect differences in outcomes.

The concentration of propolis in mouthwashes varied between 2% (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014) and 5% (ERCAN *et al.*, 2015). The dosage of 20 mL, twice daily, for thirty seconds, after oral hygiene was performed by Bretz *et al.* (2014), while Ercan *et al.* (2015) used for one minute, twice a day, resulting in significant inhibition of biofilm and gingival inflammation, demonstrated in the GI. In conclusion, the mouthwashes were more effective in comparison to the control group of chewable gum containing propolis. The effect of chewing gum containing propolis was significant in improving

the GI, however, its effect on the value of PI was insignificant.

Overall, the results presented by Bretz *et al.* (2014) were promising, which may be related to the antibacterial and anti-inflammatory properties of propolis. The use of propolis-based mouthwash, standardized at 2%, was similar to a positive control in a 21-day induced gingivitis model (BRETZ *et al.*, 2014).

Propolis as subgingival irrigation solution

The application of subgingival propolis was cited in five articles for use in periodontitis (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.* 2014).

The hydro-alcoholic solution with 20% propolis applied to gingival sulcus, demonstrates efficacy of propolis against gram-negative bacteria (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003). The *Porphyroms gingivalis*, precursors of periodontal diseases, were reduced with the application of propolis in the subgingival pockets with the help of syringes in the office (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003).

The papers that mentioned the use of propolis solution were applied topically with 3 mL, 2-3 times a week (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003). After sizing and root planning, one article made a single application, lasting one minute, of the alcohol solution containing propolis (PUNDIR *et al.*, 2017). Nakao *et al.* (2020) used Brazilian green propolis in the form of an ointment with the aid of a syringe. The application was done in periodontal pockets, three times, in an interval of one month.

All articles included in this review showed significant results in the main clinical parameters. Tooth mobility (TM) was assessed only by Nakao *et al.* (2020), demonstrating the effectiveness of propolis as adjunctive therapy in periodontitis.

Propolis as chewing gum

Chewable gum with propolis was used in only one study. Ghaibie *et al.* (2016) researched the use of five units a day, with at least 20 minutes of use, after main meals, for three consecutive days, with a two-week interval between use in 20 candidates. The age of the subjects, as well as the origin of the propolis and concentration, were not informed. However, the authors described that the active compounds present in propolis from chewable gum performed antibacterial and antifungal activities. After the consumption of gum with propolis, there was a decrease in the GI (of 0.70 to 0.57) as opposed to the PI (of 0.26 to 0.76). Therefore, an improvement in oral health, but on the other hand there was accumulation of biofilm.

Side effects events

No side effect events resulting from the insertion of propolis were mentioned in the toothpaste, subgingival application and chewable gum groups. In the mouthwash, Anauate-Netto *et al.* (2014) reported breathing modification, burning sensation, dental yellowing, altered taste, and bitter taste in the intervention and control groups. Skaba *et al.* (2013) used a questionnaire with scores for color, taste, smell, and foam resulting in smell and cleanliness. Although not mentioned in articles, it would also be important to assess the allergy of some people to bee products.

Risk of bias and quality of reports

The Risk of Bias of the articles included in this systematic review is shown in Figure 2. Most of them presented low risk. In addition, the articles included in the meta-analysis did not present risk of bias.

The quality of the evidence scores of the 12 articles used in this study is shown in Table 1. The criteria used in the evaluation of these articles were mainly in randomization and double-blind studies using the Jadad scale. Six articles presented low quality due to lack of randomization and blinding. One article included in the meta-analysis was of high quality (SANGHANI *et al.*, 2014), while the other was of low quality (PUNDIR *et al.*, 2017).

Meta-analysis

The Meta-analysis was performed with two articles (PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014). These included individuals in good health, diagnosed with chronic periodontitis, with at least 3 teeth adjacent to the periodontal pocket, aged between 25-55 years, of both sexes, with clinical parameters of GI, PPD above 5 mm and CAL (Figure 3).

The evaluation shows statistically significant changes in GI and CAL (Figures 3A and 3C, respectively). Although the PPD showed heterogeneity in the results, the difference in means between the groups was significant (Figure 3B).

| Study ID | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|----------------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Psycheva et al., 2019 | + | + | + | + | + | + |
| Skaba et al., 2013 | - | + | + | + | + | - |
| Kumar et al., 2015 | + | + | + | ! | + | ! |
| Bretz et al., 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Ercan et al., 2015 | + | + | + | + | + | + |
| Anauate-Netto et al., 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Pundir et al., 2017 | + | + | + | + | + | + |
| Nakao et al., 2020 | + | + | + | + | + | + |
| Coutinho 2012 | - | + | + | + | + | - |
| Gebara et al., 2003 | - | + | + | + | + | - |
| Sanghani et al., 2014 | + | + | + | + | + | + |
| Ghaibie et al., 2016 | ! | + | + | + | + | ! |

Low risk
 Some concerns
 High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Figure 2. Assessing the risk of bias of controls included.

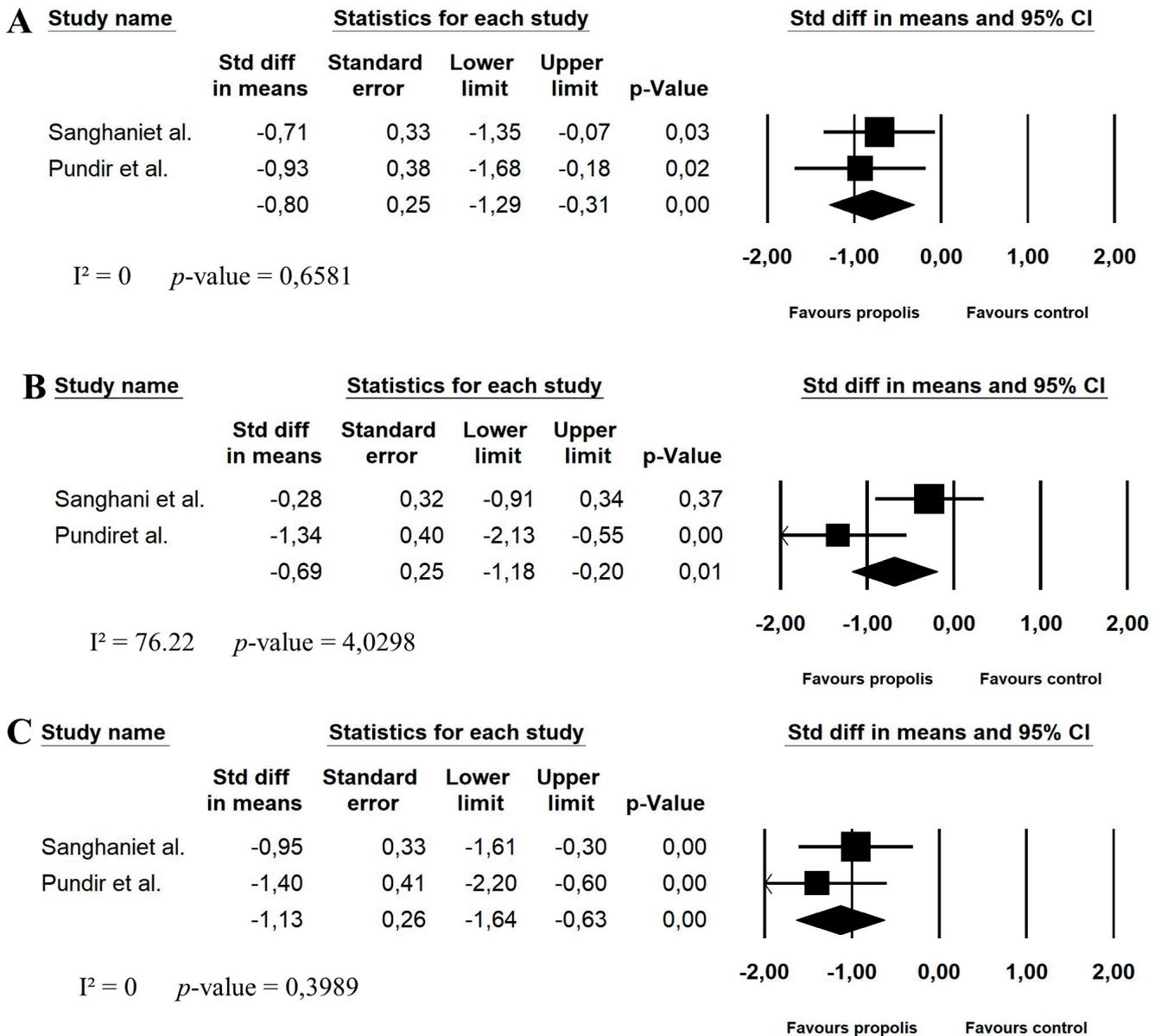


Figure 3. Results of the meta-analysis of the assessment of the total score of the ABC scale in the treatment of periodontitis with topical application of propolis. **A:** gingival index (04 and 12 weeks); **B:** Pouch Probing Depth (PPD) (04 and 12 weeks); **C:** clinical attachment level (CAL) Confidence interval (04 and 12 weeks); (CI), Heterogeneity (I^2) and the p-value of heterogeneity (p -value).

DISCUSSION

The articles included in this review presented promising results and a new perspective on the use of propolis in PD. Although there are many articles on this subject, only twelve clinical studies showed the effectiveness of propolis in PD. There was a great diversity of products and their forms of use, dosage, origin, and concentration of propolis, as well as aspects related to microbiological studies. The heterogeneity of gingival and periodontal clinical parameters was also noted. The quantitative analysis with the variables GI, PDD and CAL in both studies showed the efficacy of propolis in chronic periodontitis with subgingival application.

Our review demonstrated the efficacy of Indian propolis (COUTINHO, 2012; PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014), and Brazilian green propolis in PD (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; SKABA *et al.*, 2013). It is noteworthy that this type of propolis is found exclusively in the Southeast region of Brazil (NAKAO *et al.*, 2020). Artepillin C is considered the compound responsible for the anti-inflammatory and antimicrobial properties (SKABA *et al.*, 2013).

Adverse events were not observed in studies using toothpaste, subgingival applications, and propolis-based chewable gum. However, in the groups that used mouthwash, there was a report of adverse events indicating color and hypersensitivity changes in the teeth, allergies and dyspepsia, in addition to a bitter taste and burning sensation in the mouth (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014). Xerostomia may have been caused by ethanol; the solvent used in the preparation of the products (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014). The allergy can be attributed to some component of propolis that caused the hypersensitivity (PAROLIA *et al.*, 2022). Reports on adverse events caused by propolis are little

documented, or few are known. Zhang and Yan (2020) reported a case of allergic contact stomatitis caused by propolis mints in the throat, a reaction they attributed to caffeic acid phenethyl ester (CAPE). Further research is needed in order to assess the effectiveness of this gum formulation, as an adjunct treatment in the mechanical control of plaque, biofilm and gingivitis.

Toothpaste containing propolis and vegetable oils has a regenerative effect on the gums, significantly reducing gingival bleeding (MACHOROWSKA-PIENIAZEK *et al.*, 2016). As for dosage, it was observed that the routine uses of a small amount associated with the modified Bass technique is necessary to promote the adjuvant action of propolis in gingivitis and in the accumulation of biofilm. Thus, propolis could be an ally in the control of bacterial plaque, demonstrating efficiency in the removal of biofilm, and in the prevention of periodontal diseases (KUMAR, 2015).

Significant reductions in gingival index, with reduced inflammation, were observed in studies with propolis-based mouthwashes and in the treatment of gingivitis when using toothpaste as an adjunct. Possibly, mouthwash is the most used due to its practicality and better control in the management of gingivitis. However, Bretz *et al.* (2014) recommend that there is a need for a protocol for individuals to keep usual oral hygiene practices. Furthermore, propolis in the pharmaceutical form of mouthwash was also shown to significantly reduce gingival bleeding, according to Anauate-Netto *et al.* (2014). Groups older than 18 years were more effective. According to the authors, this may be due to the greater number of subgingival restorations, which present a greater risk factor for the increase and accumulation of dental plaque in this age group (ANAUATE-NETTO *et al.*, 2014).

Long-term randomized clinical trials should be carried out to establish the efficacy of propolis and an ideal protocol for concentration, type of solvent, time of use and handling of applications. The disadvantage of subgingival application in periodontal pockets refers to the invasive action, which is performed with the aid of a syringe and needle and by a qualified professional, which makes home-treatment unfeasible. However, there were no reports of adverse events in the subgingival application group (NAKAO *et al.*, 2020).

Subgingival applications of propolis extract showed efficacy on chronic periodontitis. Furthermore, it has been observed that this type of application is seen as an adjunct treatment to conventional therapy, scaling, and root lanning (COUTINHO, 2012; GEBARA *et al.*, 2003; NAKAO *et al.*, 2020; PUNDIR *et al.*, 2017; SANGHANI *et al.*, 2014). Some researchers recognize that more studies are needed to show whether increasing the concentration of propolis extract and the frequency of application can bring even better results (GEBARA *et al.*, 2003; PUNDIR *et al.*, 2017). Based on the results evaluated in our review of topical subgingival application, there are some suggestions for future research, including the need to standardize periodontal indices for evaluating periodontitis, given that index systems are subjective and lack a professional trained and calibrated with research.

In reference to chewable gum containing propolis, the study by Ghaibie *et al.* (2016) reports an improvement in gingival indices. This can be an adjuvant therapy in the prevention of bacterial plaque, and it can be indicated for people with poor oral hygiene. It is a product that requires further research to better assess the formulation's efficacy in the mechanical control of plaque, biofilm/gingivitis and promote greater market acceptance.

There are some limitations in this review, such as the evaluation of the effectiveness of chewable gum, as only one article was found, which relates to PD, gingivitis/periodontitis. Also, in other products there is a lack of standardized clinical protocols such as gingival and periodontal indices. This was a limiting factor that hindered meta-analysis of most of the articles, as measures and methods were not equivalent. It was observed that even though no research was carried out on pregnant women and children under 12 years old, generating a limitation in this sense.

Therefore, the results of this meta-analysis indicated the efficacy of using propolis in reducing the level of CAL and PPD. However, despite the significance, it is necessary to establish clinical parameters with standardized methods to enable the comparison of studies. The biggest limitation for performing this meta-analysis was the use of different methodologies for the same clinical parameter.

CONCLUSION

In summary, propolis is a natural product and has been added to the active pharmaceutical ingredient used in dentistry for the adjuvant treatment of oral diseases such as chronic gingivitis and periodontitis. In our study, the results demonstrated the efficacy and safety for all dental formulations containing propolis. Toothpaste was the most effective in removing biofilm, with improvement in gingival inflammation. However, the most accessible formulation was mouthwash, highlighting its use in patients with motor difficulties. In this meta-analysis with studies using subgingival irrigation, it was possible to demonstrate the effectiveness of propolis in the parameters GI, PPD and CAL.

Therefore, it is concluded that the possibility of using propolis against microorganisms responsible for periodontitis is safe and effective, in addition to the potential in the adjuvant treatment of periodontal diseases. For clinical applications, subgingival irrigation solution is recommended and, if not possible, the use of mouthwash containing propolis by the patient at home is recommended.

More studies are needed with larger populations of propolis concentrations, dosage, time of use and standardization of clinical parameters, for better diagnosis and conduct of clinical research and industrial certification for reproduction of pharmaceutical products containing propolis for dental purposes.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the Federal University of São João del Rei for the infrastructure, incentive, and collaboration. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001 and fellowship (B.J.M.S and C.F.O.).

CONFLICT OF INTEREST AND SOURCE

The authors have stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

REFERENCES

- ALMEIDA, J.M. DE; MATHEUS, H.R. Uma visão geral crítica sobre a classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares de 2018. **ImplantNewsPerio International Journal**, v. 4, n. 2, p. 267–87, 2019.
- ANAUATE NETTO, C. *et al.* Effects of typified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. **Brazilian Dental Science**, v. 16, n. 2, p. 31–36, 2013. DOI: 10.14295/bds.2013.v16i2.879
- ANAUATE-NETTO, C.; ANIDO-ANIDO, A.; LEEGOY, H.R.; MATSUMOTO, R.; ALONSO, R.C.B.; MARCUCCI, M.C.; PAULINO, N.; BREZ, W.A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the effects of propolis and chlorhexidine mouthrinses on gingivitis. **Brazilian Dental Science**, v. 17, n. 1, p. 11–15, 2014. DOI: 10.14295/bds.2014.v17i1.947
- BRETZ, W. A.; PAULINO, N.; NÖR, J. E.; MOREIRA, A. The Effectiveness of Propolis on Gingivitis: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 20, n. 12, p. 943–948, 2014. DOI: 10.1089/acm.2013.0431.
- COUTINHO, A. Honeybee propolis extract in periodontal treatment: A clinical and microbiological study of propolis in periodontal treatment. **Indian Journal of Dental Research**, v. 23, n. 2, p. 294, 2012. DOI: 10.4103/0970-9290.100449
- DEHGHANI, M.; ABTAHI, M.; HASANZADEH, N.; FARAHZAD, Z.; NOORI, M.; NOORI, M. Effect of Propolis mouthwash on plaque and gingival indices over fixed orthodontic patients. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 3, p. e244-9, 2019. DOI: 10.4317/jced.55026
- ERCAN, N.; ERDEMIR, E.O.; OZKAN, S.Y.; HENDEK, M.K. The comparative effect of propolis in two different vehicles; mouthwash and chewing-gum on plaque accumulation and gingival inflammation. **European Journal of Dentistry**, v. 9, n. 2, p. 272–276, 2015. DOI: 10.4103/1305-7456.156851. DOI: 10.4103/1305-7456.156851
- FURTADO JÚNIOR, J.H. DE C.; VALADAS, L.A.R.; FONSECA, S.G.C.; LOBO, P.L.D.; CALIXTO, L.H.M.; LIMA, A.G.F.; AGUIAR, M.H.R.; ARRUDA, I.S.; LOTIF, M.A.L.; RODRIGUES NETO, E.M.; FONTELES, M.M.F. Clinical and Microbiological Evaluation of Brazilian Red Propolis Containing-Dentifrice in Orthodontic Patients: A Randomized Clinical Trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–7, 2020. DOI: 10.1155/2020/8532701
- GEBARA, E.C.E.; PUSTIGLIONI, A.N.; LIMA, L.A.P.A.; MAYER, M.P.A. Propolis extract as an adjuvant to periodontal treatment. **Oral Health and Preventive Dentistry**, v. 1, n. 1, p. 29–35, 2003.
- GHAIBIE, N.; HAMISSI, J.H.; RAHMANI, Y. Gum based delivery of propolis on the clinical periodontal indices. **Acta Medica Mediterranea**, v. 32, p. 1477–1481, 2016.
- HASANI-RANJBAR, S.; ZAHEDI, H.S.; ABDOLLAHI,

- M.; LARIJANI, B. Trends in publication of evidence-based Traditional Iranian medicine in endocrinology and metabolic disorders. **Journal of Diabetes and Metabolism Disorder**, v. 12, p. 49, 2013. DOI: 10.1186/2251-6581-12-49.
- HIGGINS, J.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.3.0**. Chichester. 5.1.0 ed.
- JADAD, A.R.; MOORE, R.A.; CARROL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, fev. 1996. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
- KIM, W.J.; SOH, Y.; HEO, S.M. Recent advances of therapeutic targets for the treatment of periodontal disease. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 29, n. 3, p. 263–267, 2021. DOI: 10.4062/biomolther.2021.001.
- KUMAR, A. Comparison of Plaque Inhibiting Efficacies of Aloe Vera and Propolis Tooth Gels: A Randomized PCR Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 9, p. ZC01–ZC03, 2015. 10.7860/JCDR/2015/13185.6413
- LISBONA-GONZÁLEZ, M.J.; MUÑOZ-SOTO, E.; LISBONA-GONZÁLEZ, C.; VALLECILLO-RIVAS, M.; DIAZ-CASTRO, J.; MORENO-FERNANDEZ, J. Effect of Propolis Paste and Mouthwash Formulation on Healing after Teeth Extraction in Periodontal Disease. **Plants**, v. 10, n. 8, p. 1603, 4 ago. 2021. DOI: 10.3390/plants10081603.
- MACHOROWSKA-PIENIAZEK, A.; SKUCHA-NOWAK, M.; MERTAS, A.; TANASIEWICK, M.; NIEDZIELSKA, I.; MORAWIEC, T.; BARON, S. Effects of Brazilian Propolis on Dental Plaque and Gingiva in Patients with Oral Cleft Malformation Treated with Multibracket and Removable Appliances: A Comparative Study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1–10, 2016. DOI: 10.1155/2016/2038407.
- MANO-SOUSA, B.J.; PEDROSA, A.M.; ALVES, B.C.; GALDURÓZ, J.C.F.; BELO, V.S.; CHAVES, V.E.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Current Neuropharmacology**, v. 19, n. 4, p. 538–552, abr. 2021. DOI: 10.2174/1570159X18666200529151741
- MIRANDA, S.L.F.; DAMASCENO, J.T.; FAVERI, M.; FIGUEIREDO, L.; SILVA, H.D.; ALENCAR, S.M.A.; ROSALEN, P.L.; FERES, M.; BUENO-SILVA, B. Brazilian red propolis reduces orange-complex periodontopathogens growing in multispecies biofilms. **Biofouling**, v. 35, n. 3, p. 308–319, 16 mar. 2019. DOI: 10.1080/08927014.2019.1598976.
- MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWART, L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 1 dez. 2015. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
- NAKAO, R.; SENPUKU, H.; OHNISHI, M.; TAKAI, H.; OGATA, Y. Effect of topical administration of propolis in chronic periodontitis. **Odontology**, v. 108, n. 4, p. 704–714, 28 out. 2020. DOI: 10.1007/s10266-020-00500-4.
- OLIVEIRA, C.F.; MANO-SOUSA, B.J.; DUARTE-ALMEIDA, J. M. Efficacy and Safety of Propolis in the Treatment of Periodontal Diseases: Systematic Review and Meta-analysis. **PROSPERO**, 2023. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=273137>.
- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
- PAROLIA, A.; *et al.* Recent update on application of propolis as an adjuvant natural medication in management of gum diseases and drug delivery approaches. **Process Biochemistry**, v. 112, p. 254–268, 2022. DOI: 10.1016/j.procbio.2021.12.009
- PEYCHEVA, S.; APOSTOLOVA, E.; PEYCHEV, Z.; GARDJEVA, P.; SLAVOV, A.; MURDJEVA, M. Changes in The Cytokine Levels in Adolescents With Gingivitis After Treatment With Propolis. **FARMACIA**, v. 67, n. 2, p. 360–366, 27 mar. 2019. DOI: 10.31925/farmacia.2019.2.23
- PUNDIR, A. J.; VISHWANATH, A.; PUNDIR, S.; SWATI, M.; BANCHHOR, S.; JABEE, S. One-stage Full Mouth Disinfection Using 20% Propolis Hydroalcoholic Solution: A Clinico-microbiologic Study. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 8, n. 3, p. 416–420, 2017. DOI: 10.4103/ccd.ccd_544_17
- SANGHANI, N. N.; BM, S.; S, S. Health from the Hive: Propolis as an Adjuvant in the Treatment of Chronic Periodontitis - A Clinical and microbiologic Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. ZC41-4, 2014. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8817.4856

SILVEIRA, M.A.D. *et al.* Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111526, jun. 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111526

SKABA, D. MORAWIEC, T.; TANASIEWICZ, M.; MERTAS, A.; BOBELA, E.; SZLISZKA, E.; SKUCHA-NOWAK, M.; DAWIEC, M.; YAMAMOTO, R.; ISHIAI, S.; MAKITA, Y.; REDZY尼亚, M.; JANOSZKA, B.; NIEDZIELSK, I.; KRÓL, W. Influence of the Toothpaste with Brazilian Ethanol Extract Propolis on the Oral Cavity Health. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicinal**, v. 2013, 2013. DOI: 10.1155/2013/215391.

SOBRINHO, R.C.S.; MENESES, I.R.; ALVES, B.C.; OLIVEIRA, C.F.; CARVALHO, P.; TARANTO, A.G.; MANO-SOUSA, B.J.; DUARTE-ALMEIDA, J.M. Can propolis and their compounds be efficacy in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? A systematic review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e3411830302, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.30302.

SPARABOMBE, S.; MONTERUBBIANESI, R.; TOSCO, B.; ORILISI, G.; HOSEIN, A.; FERRANTE, L.; PUTIGNANO, A.; ORSINI, G. Efficacy of an All-Natural Polyherbal Mouthwash in Patients With Periodontitis: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. **Front Physiol**, v. 10, 2019. DOI: 10.3389/fphys.2019.00632

ZHANG, W.; YAN, Z. Allergic contact stomatitis caused by propolis throat candies. **Contact Dermatitis**, v. 83, n. 1, p. 58–59, 2020. DOI: 10.1111/cod.13525

Figure Caption

Figure 1. PRISMA Flowchart reporting the study screening process. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Figure 2. Assessing the risk of bias of controls included.

Figure 3. Results of the meta-analysis of the assessment of the total score of the ABC scale in the treatment of periodontitis with topical application of propolis. **A:** gingival index (04 and 12 weeks); **B:** Pouch Probing Depth (PPD) (04 and 12 weeks); **C:** clinical attachment level (CAL) Confidence interval (04 and 12 weeks); (CI), Heterogeneity (I^2) and the p-value of heterogeneity (*p*-value).

Table Caption

Table 1. Characteristics of the studies included in this systematic review and meta-analysis.

Supplementary Table 1. Search criteria details.

Investigação de bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos em fezes de *Nymphicus hollandicus* (calopsita)

*Investigation of gram-negative bacteria resistant to antimicrobials in feces of *Nymphicus hollandicus* (cockatiel)*

Giovanna Cecília Rodrigues Santos; Magna Cristina de Paiva*

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

***Autora correspondente:** Magna Cristina de Paiva. 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. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9375-7261>. E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 28/07/2023; *Data do Aceite:* 04/12/2023.

Citar: SANTOS, G.C.R.; PAIVA, M.C. Investigação de bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos em fezes de *Nymphicus hollandicus* (calopsita). **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 5, n. 3, p. 55-62, 2023. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.5.3-5>

RESUMO

Nymphicus hollandicus (calopsita) é uma ave doméstica, que convive diretamente com o ser humano, tornando inevitável o contato com seus excrementos. As fezes destas aves podem abrigar bactérias, incluindo resistentes aos antimicrobianos de relevância clínica. **Objetivo:** Investigar a presença de bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos em fezes de *N. hollandicus*. **Métodos:** Um *pool* de fezes de duas aves nascidas e mantidas em cativeiro doméstico foi coletado e foram submetidos (2g) a cultura enriquecida em 100 mL de caldo BHI acrescidos dos antimicrobianos meropenem, ciprofloxacina, gentamicina e colistina, separadamente e em conjunto, além de apenas em caldo BHI (controle de crescimento). As concentrações dos antimicrobianos foram estabelecidas de acordo com oCLSI (2019)eBrCAST (2020) os quais definem resistência em bactérias gram-negativas. Após a incubação a 35 ±2 °C/48h, 100, 10 e 1 µL de cada cultivo foram inoculados em ágar MacConkey, cetrimide e nutriente utilizando a técnica de *spread plate* e incubados a 35 ±2 °C/48h. **Resultados:** Nesta pesquisa não foi observado crescimento de bactérias gram-negativas resistentes aos antimicrobianos testados a partir das fezes das calopsitas. Porém, a partir da cultura controle, observou-se o crescimento de morfotipos distintos, fermentadores de lactose (em ágar MacConkey) e colônias produzindo pigmentos verdes (em ágar cetrimide). **Conclusão:** Na microbiota intestinal das calopsitas encontram-se diversos tipos de bactérias gram-negativas que, embora possuam características morfológicas similares a potenciais patógenos humanos, sugerem menor impacto clínico considerando a resistência aos antimicrobianos aqui investigados.

Palavras-chave: Toxicidade Gentamicina; Ciprofloxacina; Meropenem; Colistina; Gram-negativas; *Pets*.

ABSTRACT

Nymphicus hollandicus (cockatiel) is a domestic bird that lives directly with humans, making contact with their droppings inevitable. The feces of these birds can harbor bacteria, including those resistant to clinically relevant antimicrobials. **Objective:** To investigate the presence of antimicrobial resistant gram-negative bacteria in feces of *N. hollandicus*. **Methods:** A pool of feces from two birds born and kept in domestic captivity was collected and submitted (2g) to culture enriched in 100 mL of BHI broth plus the antimicrobials meropenem, ciprofloxacin, gentamicin and colistin, separately and together, in addition to only in BHI broth (growth control). Antimicrobial concentrations were established according

to CLSI (2019) and BrCAST (2020) which define resistance in gram-negative bacteria. After incubation at 35 ± 2 °C/48h, 100, 10 and 1 μ L of each culture were inoculated in MacConkey, cetrimide and nutrient agar using the spread plate technique and incubated at 35 ± 2 °C/48h. **Results:** In this research, growth of gram negative bacteria resistant to the antimicrobials tested was not observed from the cockatiel feces. However, from the control culture, the growth of distinct morphotypes was observed, lactose fermenters (on MacConkey agar) and colonies producing green pigments (on cetrimide agar). **Conclusion:** In the intestinal microbiota of cockatiels, there are several types of gram-negative bacteria that, although they have morphological characteristics similar to potential human pathogens, suggest a lower clinical impact considering the resistance to the antimicrobials investigated here.

Keywords: Gentamicin; Ciprofloxacin; Meropenem; Colistin; gram-negative; *Pets*.

INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é um grande problema de saúde pública, uma vez que restringe o arsenal de opções terapêuticas e pode ter impacto direto na sobrevivência de pacientes com infecções (UGWU *et al.*, 2020). Antimicrobianos têm sido amplamente utilizados de maneira global, aplicados tanto para tratar infecções quanto para profilaxia no cenário clínico e veterinário, neste último também como promotores de crescimento acrescidos em rações e em outros suplementos alimentares (COSTA *et al.*, 2023).

É de conhecimento geral que os antimicrobianos não são totalmente metabolizados pelo organismo humano e animal e resíduos de seus metabólitos podem exercer pressão seletiva sobre a comunidade bacteriana intestinal, favorecendo o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (REGITANO *et al.*, 2010). Além disso, pode ser destacada a possibilidade de disseminação da resistência bacteriana, uma vez que os mais frequentes genes de resistência aos antimicrobianos podem ser transferidos interespecíes por meio de elementos genéticos móveis (CASTANHEIRA, 2013).

A resistência antimicrobiana tem sido de grande

preocupação considerando o conceito *one health* ou seja, saúde única, com intercomunicação entre diversos ambientes. Assim, microrganismos presentes na microbiota de animais ou causando infecções, podem ser transmitidos aos seres humanos e circular em ambientes diversos. Caso estes microrganismos apresentem um fenótipo de resistência aos antimicrobianos, os genes de resistência poderão ser integrados a microrganismos da microbiota de seres humanos, animais, solos, esgotos e ambientes aquáticos (SARMAH *et al.*, 2006; BAQUERO *et al.*, 2019).

Neste contexto, destacam-se os animais de estimação, a maioria dos quais fica em contato muito próximo com a família que os adota. Um dos *pets* com grande aceitação, sobretudo pelas crianças, são as aves da espécie *Nymphicus hollandicus* (calopsitas), nativas da Austrália, pertencentes à ordem dos Psitaciformes e à família *Cacatuidae*. Essas aves medem de 29 e 32 centímetros, têm peso de cerca de 100g e a cor da plumagem pode variar, mas a maioria possui uma crista no topo da cabeça e coloração laranja na área próxima aos ouvidos (WHITE *et al.*, 2011). As calopsitas são classificadas como granívoros e em cativeiro sua alimentação baseia-se em sementes, frutas ou ração extrusada, esta última comumente utilizada por possuir baixo teor de umidade e uma

quantidade balanceada de nutrientes (HARCOURT-BROWN, 2000; NAVES, 2017).

A microbiota do trato digestivo dos Psitaciformes é predominantemente composta por bactérias gram-positivas quando estão na natureza. Entretanto, ao serem condicionadas ao cativeiro, em espaços limitados, e que não recebem uma higiene adequada nos bebedouros e comedouros, a colonização por bactérias gram-negativas é favorecida. Além disso, o estresse crônico gerado pelo ambiente provoca imunossupressão e possibilita a proliferação de bactérias com possibilidade de desencadear doenças (CALAÇA *et al.*, 2020).

De fato, *Staphylococcus* spp. e bactérias gram-negativas dos gêneros *Pseudomonas* e *Shingomonas* foram relatadas por Lamb e colaboradores (2014) em pele destas aves. Da mesma forma, *Serratia* spp. (ALCARAZ *et al.*, 2016) e outras Enterobacteriales (GARCIA-MAZCORRO *et al.*, 2021) foram encontradas nas fezes desses animais. Deve ser ressaltado que essas bactérias são potencialmente patogênicas para os seres humanos, sendo responsáveis por infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) e da comunidade, incluindo septicemias, infecções entéricas, infecções urinárias e infecções cutâneas (ANVISA, 2013).

Em caso de infecções humanas ou animais por essas bactérias gram-negativas, várias classes de antimicrobianos estão disponíveis e a escolha clínica é baseada no local de instalação da infecção e do perfil de susceptibilidade da bactéria envolvida. Antimicrobianos das classes dos betalactâmicos, quinolonas e aminoglicosídeos são opções terapêuticas relevantes e eficazes, disponíveis em dosagens e formas farmacêuticas diversas, o que facilita a administração, sobretudo para os animais (TAMMA *et al.*, 2012). No entanto, com o uso indiscriminado desses compostos, um aumento da

resistência antimicrobiana tem sido observado e antimicrobianos betalactâmicos de última geração e da classe das polimixinas têm sido empregados como última linha de tratamento no caso de bactérias multirresistentes (MDR) (TAMMA *et al.*, 2012; VAARA, 2019). Tornando esse cenário mais desafiador destaca-se que os mecanismos de resistência antimicrobiana mais frequentemente detectados nas bactérias gram-negativas são carregados por elementos genéticos móveis, com grande potencial de disseminação interespecíficas, tais como os genes que codificam enzimas betalactamases (SCHIRMER, 2020), enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e quinolonas (FLUIT *et al.*, 2001, RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, 2005) e proteína MCR que confere resistência a colistina (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Alguns estudos têm relatado que bactérias gram-negativas resistentes aos antimicrobianos são encontrados em fezes de calopsitas saudáveis vivendo em residências, incluindo *E. coli*, *Yersinia* spp, e *Salmonella* spp (IKUNO *et al.*, 2008; CALAÇA *et al.*, 2020). Dessa forma, neste trabalho foi investigada a presença de bactérias gram-negativas potencialmente patogênicas resistentes a antimicrobianos de relevância clínica em fezes de *N. hollandicus*. Sob a ótica *one health*, pesquisas que buscam ampliar o conhecimento da distribuição de bactérias resistentes a antimicrobianos fora do cenário clínico são de extrema importância e podem auxiliar na elaboração de estratégias de contenção da disseminação da resistência antimicrobiana.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras de fezes de *N. hollandicus*

Amostras de fezes de duas aves saudáveis de dois anos de idade, machos, nascidas e mantidas em único cativeiro residencial particular situado em Divinópolis, Minas Gerais, foram obtidas,

representando um *pool* das fezes dos animais. As fezes foram coletadas diretamente na gaiola, acondicionadas em frascos de polipropileno previamente esterilizados, transportadas e manipuladas no Laboratório de Microscopia/ Diagnóstico Laboratorial/ Microbiologia Clínica do Campus Centro-Oeste Dona Lindu da Universidade Federal de São João del Rei, dentro de duas horas após a coleta.

Investigação de bactérias gram negativas resistente aos antimicrobianos a partir das fezes de *N. hollandicus*

As amostras de fezes das calopsitas foram submetidas a cultura enriquecida para recuperação de espécies cultiváveis, gram-negativas de relevância clínica, adicionando dois gramas de fezes em frascos contendo caldo *Brain Heart infusion* (BHI, Difco) suplementados com antimicrobianos (Sigma-Aldrich), da seguinte forma: *i*) 100 mL de caldo BHI acrescido de meropenem (MEM) na concentração final de 8 µg/mL; *ii*) 100 mL de caldo BHI acrescido de ciprofloxacina (CIP) na concentração final de 2 µg/mL; *iii*) 100 mL de caldo BHI acrescido de colistina (COL) na concentração final de 4 µg/mL; *iv*) 100 mL de caldo BHI acrescido de gentamicina (GEN) na concentração final de 16 µg/mL; *v*) 100 mL de caldo BHI acrescido de MEM, CIP, COL e GEN nas concentrações finais citadas.

As concentrações finais dos antimicrobianos em cada frasco de cultura foram determinadas de acordo com os *breakpoints* do *Clinical Laboratory Standart Institute* (CLSI, 2019) e *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BRCAST, 2020) e são referentes à classificação como “resistente” para Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa* crescendo nas concentrações citadas. Uma cultura para controle de viabilidade e do crescimento bacteriano (apenas 100 mL de caldo BHI) foi realizada

em paralelo. Todos os frascos foram incubados a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ até 48 horas.

Após o período de incubação, os frascos de cultura foram observados para a inspeção macroscópica da turbidez que pode ser um indício do crescimento bacteriano, e 100µL, 10µL e 1 µL de cada inoculo de todos os frascos foram transferidos para placas de ágar MacConkey (Isofar, Brasil), ágar cetrimide (TM Media, Indian) e ágar nutriente (Isofar, Brasil), distribuídos na superfície dos ágares utilizando a técnica de *spread plate*, em duplicata. Ágar MacConkey e ágar cetrimide são seletivos, respectivamente, para bactérias gram-negativas e *P. aeruginosa*, enquanto ágar nutriente permite a recuperação tanto de bactérias gram-positiva quanto negativa. As placas foram incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por até 48 horas. Vale ressaltar que o crescimento de espécies bacterianas a partir dos frascos com antimicrobianos correlaciona com o achado de bactérias resistentes nas fezes de *N. hollandicus*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A popularização das calopsitas entre os animais domésticos pode favorecer a transmissão de bactérias presentes no trato intestinal dessas aves para os seres humanos e não deve ser descartada a possibilidade de estarem incluídas bactérias potencialmente patogênicas e resistentes aos antimicrobianos (BAQUERO *et al.*, 2019; CALAÇA *et al.*, 2020).

Aqui, bactérias gram-negativas resistentes aos antimicrobianos de relevância clínica: gentamicina, ciprofloxacina, meropenem e colistina foram investigadas nas fezes das calopsitas criadas em cativeiro. Nas condições experimentais com pressão seletiva dos antimicrobianos, em ágar MacConkey nenhum crescimento bacteriano foi observado, sugerindo que, pelo menos nestes animais, bactérias



gram-negativas resistentes aos antimicrobianos supracitados não são encontrados. Deve ser ressaltado que a partir da cultura enriquecida das fezes contendo a associação de antimicrobianos nenhum crescimento bacteriano foi também observado, o que aponta para a ausência de bactéria com fenótipo de multirresistência relacionado com os antimicrobianos MEM, CIP, GEN e COL.

Ao contrário do aqui observado, Enterobacterales resistentes a diferentes antimicrobianos, tais como sulfonamida, ácido nalidíxico, cotrimoxazol, colistina e gentamicina têm sido encontrados nas fezes de calopsitas. Além disso, em alguns estudos foram recuperados isolados que apresentaram fenótipo de multirresistência a antimicrobianos (MARQUES *et al.*, 2021; CALAÇA *et al.*, 2020), distintos dos utilizados neste estudo. Possivelmente, esta diferença de achados pode estar relacionada ao maior número de amostras incluídas nos estudos citados em comparação com esta pesquisa.

Apesar da ausência de bactérias gram-negativas resistentes aos antimicrobianos MEM, CIP, GEN e COL nas fezes das calopsitas estudadas, as quais foram o foco do trabalho, alguns achados são relevantes e devem ser reportados. Houve crescimento de bactérias gram-negativas a partir da cultura sem adição de antimicrobianos, cujas características (tamanho médio, consistência mucóide, fermentadoras de lactose), eram similares a de espécies da ordem Enterobacterales. De fato, Enterobacterales foram recuperadas de amostras de *swabs* de arrasto e *swabs* cloacais de calopsitas provenientes de domicílios, *pet shops* e aviários em Fortaleza-CE (LIMA *et al.*, 2016), mostrando que bactérias dessa ordem podem colonizar o trato intestinal dessas aves.

Além disso, em ágar cetrimide, utilizado para recuperar *P. aeruginosa*, dois morfotipos de colônias

(redonda, branca e borda acinzentada e com pigmentação ligeiramente esverdeado) foram obtidos também partir do cultivo das fezes sem pressão seletiva dos antimicrobianos. De acordo com Alcaraz e colaboradores (2016), *Pseudomonas spp* pode ser encontrada na microbiota intestinal das calopsitas. Ainda, Lima e colaboradores (2016) relataram que *P. aeruginosa* tem sido isolada de calopsitas em ambiente doméstico, inclusive resistente a meropenem.

Por fim, outro achado importante, foi que apenas em ágar nutriente cujo inóculo foi proveniente da cultura enriquecida com colistina houve recuperação de colônias, dessa forma,

inicialmente categorizadas como resistentes a este antimicrobiano que é considerado de última linha de tratamento para infecções por gram-negativas multirresistentes (TAMMA *et al.*, 2012; GRÉGOIRE *et al.*, 2017). No entanto, a avaliação das características morfo-tintoriais pelo método de Gram apontou para bacilos gram-positivos, não esporulados. Deve ser ressaltado que colistina é um antimicrobiano produzido por cepas de *Bacillus polymyxa* var. *Colistinus* (SUZUKI *et al.*, 1963), um bacilo gram-positivo que vive no solo e a hipótese para esse achado reside na contaminação da amostra de fezes coletadas das calopsitas com resíduos de solo presente na gaiola.

Este trabalho aborda um tema atual e relevante do ponto de vista *one health*, o qual considerada a possível interação de microrganismos entre humanos, animais e ambiente. No entanto, a pesquisa apresenta limitações, tais como número de amostras incluídas e pesquisa apenas de bactérias gram-negativas. Apesar disso, este trabalho pode encorajar a ampliação do conhecimento por outros pesquisadores, o que é importante por se tratar de um dos *pets* mais comuns nos lares.

CONCLUSÃO

Bactérias gram-negativas podem colonizar o trato intestinal de calopsitas criadas em cativeiro. O achado de bactérias gram-negativas nas aves estudadas tem menor impacto clínico considerando que não são resistentes aos antimicrobianos incluídos, os quais são opções terapêuticas importantes nas infecções, sobretudo em ambiente hospitalar. Porém, não pode ser descartada a possibilidade dessas bactérias apresentarem resistência a outras classes de antimicrobianos. Mais estudos devem ser conduzidos para ampliar o conhecimento dos microrganismos e seu perfil de susceptibilidade em fezes de calopsitas, que são aves que estão cada vez mais frequentes nos lares e em contato próximo com seres humanos.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ALCARAZ, L.D.; HERNÁNDEZ, A.M.; PEIMBERT, M. Exploring the cockatiel (*Nymphicus hollandicus*) gut microbiomes, bacterial inhabitants of a worldwide distributed pet. **Preprints-PeerJ**, v. 4, p. e2292v1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.2292v1>.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes**. Nota Técnica nº 01. Brasília: Anvisa, 2013. Disponível em: <https://cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201706/30132435-1369161512-nota-tec-01-2013-anvisa.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

BAQUERO, F.; COQUE, T.M.; MARTÍNEZ, J.L.; ARACIL-GISBERT, S.; LANZA, V.F. Gene transmission in the one health microbiosphere and the channels of antimicrobial resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 2892, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02892>.

BrCast, BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. Orientações do EUCast/

BRCast para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica, 2020. <http://brcast.org.br/>

CALAÇA, K.L.; CERVI, R.C.; REIS, S.A.; NUNES, I.A.; JAYME, V.D.S.; ANDRADE, M.A. Ocorrência de *Escherichia coli* em psitacídeos cativos: suscetibilidade antimicrobiana e genes de virulência. **Ciência Animal Brasileira**, v. 21, p. e-60433, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-6891v21e-60433>.

CASTANHEIRA, B.A.M.G. **Mecanismos de resistência a antibióticos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades Tecnológicas, Lisboa, 2013.

CLSI, CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**. 29th. ed. CLSI supplement M100. Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.

COSTA, M. M.; CARDO, M.; RUANO, Z.; ALHO, A.M.; DINIS-TEIXEIRA, J.; AGUIAR, P.; LEITE, A. Effectiveness of antimicrobial interventions directed at tackling antimicrobial resistance in animal production: a systematic review and meta-analysis. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 218:106002, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2023.106002>.

FLUIT, A.; VISSER, M.; SCHMITZ, F. Molecular detection of antimicrobial resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 4, p. 837-862, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.836-871.2001>.

GARCIA-MAZCORRO, J.F.; ALANIS-LOPEZ, C.; MARROQUIN-CARDONA, A.G.; KAWAS, J.R. Composition and potential function of fecal bacterial microbiota from six bird species. **Birds**, v. 2, n. 1, p. 42-59, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/birds2010003>.

GRÉGOIRE, N.; ARANZANA-CLIMENT, V.; MAGRÉAULT, S.; MARCHAND, S.; COUET, W. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 12, p. 1441-1460, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0561-1>.

HARCOURT-BROWN, N.H. Psittacine birds. In: TULLY, T.N.; DORRESTEIN, G.M.; LAWTON, M. **Avian Medicine**. Chapter 7. Edimburgo: Butterworth Heimann, 2000, p. 138-167.

IKUNO A.A.; GAMA, N.M.S.Q.; GUASTALLI, E.A.L.; GUIMARÃES, M.B.; FERREIRA, V.C.A. Características de isolados de *Escherichia coli* provenientes de aves silvestres quanto a genes de virulência e resistência a antibióticos. **Anais XXXV Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**. Gramado, RS: Combravet, 2008.

LAMB, S.; SOBCZYNSKI, A.; STARKS, D.; SITINAS, N. Bacteria isolated from the skin of Congo African grey parrots (*Psittacus erithacus*), budgerigars (*Melopsittacus undulatus*), and cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 28, n. 4, p. 275-279, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1647/1082-6742-28.4.275>.

LIMA, S.; SILVA, A.P.A.; LOPES, E.S.; BONA, M.D.; HORN, R.V.; MEDEIROS, P.H.Q.S.; TEIXEIRA, R.S.C.; BINDÁ, A.H.; CARDOSO, W.M. Detecção de enterobactérias, sensibilidade antimicrobiana e análise de PCR de *Escherichia coli* diarreogênicas em calopsitas (*Nymphicus hollandicus*) de pet shops e residências de Fortaleza-CE. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p. 44-57, 2016.

LIMA, S.V.G. **Pesquisa microbiológica em calopsitas (*Nymphicus Hollandicus*) oriundas de pet shops e residências de Fortaleza, Ceará**. 2016. Dissertação – (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2016.

MARQUES, A.R.; LIMA, B.P.; TEIXEIRA, R.S.C.; ALBUQUERQUE, A.H.; LOPES, E.S.; MACIEL, W.C.; BELEZA, A.J.F.; ALENCAR, R.T. Zoonotic bacteria research and analysis of antimicrobial resistance levels in parrot isolates from pet shops in the city of Fortaleza, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41:e06837, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6837>.

NAVES, D.A.S.; CARVALHO, T.S.G.; ZANGERONIMO, M.G.; SAAD, C.E.P.; SCALON, J.D. Food preferences of cockatiel chicks (*Nymphicus hollandicus*) in captivity. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 3, p. 683-686, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9430>.

OLIVEIRA, V.R.M.; PAIVA, M.C.; LIMA, W.G. Plasmid-mediated colistin resistance in Latin America and Caribbean: a systematic review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 31, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.015>.

PALERMO-NETO, J.; ALMEIDA, R.T. Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: SPINOZA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. (eds.). **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 641-658.

REGITANO, J.B.; LEAL, R.M.P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo**, v. 34, n. 3, p. 601-616, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-06832010000300002>.

RODRIGUES, F.D.A.; BERTOLDI, A.D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, supl. 1, p. 1239-1247, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700033>.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J.M. Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 23, n. 1, p. 25-31, 2005.

SARMAH, A.K.; MEYER, M.T.; BOXALL, A.B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725-759, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>.

SCHIRMER, A.A.; BECCARIA, C.D.S. COSER, H.S. Enterobactérias produtoras de carbapenemase (KPC): Alternativas para farmacoterapia atual. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 33, n.3, p. 62-69, 2020.

SUZUKI, T.; IONOUKE, H.; FUJIKAWA, K.; SUKETA, Y. Studies of the chemical structure of colistin I: fractionation, molecular weight determination, amino acid and fatty acid composition. **The Journal of Biochemistry**, v. 54, n. 1, 1963. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a127742>.

TAMMA, P.D.; COSGROVE, S.E.; MARAGAKIS, L.L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, n. 3, p. 450-470, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.05041-11>.

UGWU, M. C.; SHARIFF, M.; NNAJIDE, C. M.; BERI, K.; OKEZIE, U.M.; IROHA, I.R.; ESIMONE, C. O. Phenotypic and molecular characterization of β -lactamases among enterobacterial uropathogens in Southeastern Nigeria.



Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, v. 2020: 5843904, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5843904>.

VAARA, M. Polymyxins and their potential next generation as therapeutic antibiotics. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 1689, p. 1-6, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01689>.

WHITE, N.E.; PHILLIPS, M.J.; GILBERT, M.T.P.; ALFARO-NÚÑEZ, A.; WILLERSLEV, E.; MAWSON, P.R.; SPENCER, P.B.S.; BUNCE, M. The evolutionary history of cockatoos (Aves: Psittaciformes: Cacatuidae). **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 59, n. 3, p. 615-622, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2011.03.011>.



Brazilian Journal of ———

HEALTH AND PHARMACY

Volume 5, número 3, 2024

Rua Rodrigues Caldas, 493 - Santo Agostinho
CEP 30190-120 | Belo Horizonte/MG
www.crfmg.org.br

 **CRFMG** | Conselho Regional de Farmácia
do Estado de Minas Gerais