UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Julia Hiromi Hori Okuyama

FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO NO BRASIL: ANÁLISE DE DADOS BRASILEIROS

Sorocaba/SP
2022

Julia Hiromi Hori Okuyama

FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO NO BRASIL: ANÁLISE DE DADOS BRASILEIROS

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva

Sorocaba/SP

2022

Ficha Catalográfica

Okuyama, Julia Hiromi Hori

O36f Frequência e fatores associados à intoxicação no Brasil: análise de dados brasileiros / Julia Hiromi Hori Okuyama. – 2022.

139 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2022.

1. Intoxicação - Brasil. 2. Toxicologia. 3. Epidemiologia. 4. Produtos químicos agrícolas. 5. Paracetamol. I. Silva, Marcus Tolentino, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Elaborada por Maria Carla P. F. Gonçalves – CRB-8/6721

Julia Hiromi Hori Okuyama

FREQUÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À INTOXICAÇÃO NO BRASIL: ANÁLISE DE DADOS BRASILEIROS

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 23 de fevereiro de 2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva
Universidade de Sorocaba - UNISO

Profa. Dra. Emília Vitória da Silva
Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Isabela Heineck
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Profa. Dra. Silvana Márcia Bruschi Kelles
Faculdade de Medicina PUC Minas

Prof. Dr. Silvio Barberato Filho
Universidade de Sorocaba – UNISO

SMY,

いよいよ終了しました!

励ましをありがとう

AGRADECIMENTOS

Em poucas palavras, resumo a pandemia do Covid-19, solidariedade, coragem, resiliência, aprendizagem, família, amigos, saúde.

Para a construção desta tese muitas pessoas foram importantes e representam o significado dessas palavras.

À CAPES pelo apoio e incentivo pelo programa de bolsa PROSUD.

Aos professores da Universidade de Sorocaba, pelos ensinamentos infindáveis e acolhimento, minha admiração e respeito.

Aos doutorandos e mestrandos da Universidade de Sorocaba pelo compartilhamento de experiências e momentos de construção do conhecimento.

Ao meu orientador Professor Marcus, pelo ensinamento e parceria na condução desta tese.

A Professora Taís, pelas palavras sábias em momentos oportunos.

A minha família e amigos, base da minha essência.

“Mesmo quando tudo parece desabar,

cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir

ou ficar, desistir ou lutar;

por que descobri, no caminho incerto da

vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

RESUMO

INTRODUÇÃO: As intoxicações podem ser interpretadas a partir de sinais e sintomas adversos que se manifestam quando uma substância entra em contato com o sistema biológico dos seres humanos e a depender da sua intensidade causam danos irreversíveis ou levam ao óbito. Tais substâncias são conhecidas como agentes tóxicos, os quais incluem uma diversidade de produtos como: agrotóxicos, medicamentos, cosméticos, produtos de higiene pessoal, domissanitários, produtos industriais, drogas ilícitas, plantas, animais, entre outras. A escolha de dois agentes distintos, agrotóxico e paracetamol, foi motivada pela crescente desregulamentação dos agrotóxicos e pela alta comercialização do paracetamol no Brasil. **OBJETIVOS:** Estimar a frequência e avaliar os riscos associados às intoxicações por agrotóxicos e paracetamol no Brasil. **MÉTODO:** A presente tese foi estruturada por um referencial teórico e produção de três artigos. O primeiro artigo refere-se à análise de intoxicações com agrotóxicos em 2017 registrados no Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações (Datatox). Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, onde os pacientes que evoluíram a óbito por intoxicação ao agrotóxico compuseram o grupo de casos, e aqueles que sobreviveram, o grupo controle. O segundo artigo visou avaliar as informações sobre intoxicação por paracetamol no Sistema Nacional de Mortalidade (SIM) entre 1996 a 2019, hospitalizações no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) entre 2008 a 2020 e notificação de intoxicação no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2017 a 2020. O terceiro e último artigo faz uma contextualização sobre a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol. Para esse fim, foram utilizados os dados preliminares da análise de intoxicação ao paracetamol registrados no SINAN de 2017. **RESULTADOS:** No primeiro artigo identificou-se 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 evoluíram ao óbito. Homens, trabalhadores do setor agropecuário, tentativas de suicídio e uso de produtos extremamente tóxicos tiveram maior risco ao óbito em intoxicações aos agrotóxicos. O segundo artigo identificou 492 óbitos por intoxicação por paracetamol no Brasil entre 1996 a 2019, dos quais 183 foram suicídios e 123, acidentais. Entre 2008 a 2020, foram identificadas 5.666 internações em hospitais do SUS e 17.031 notificações por intoxicações ao paracetamol no período de 2017 a 2020. A população adulta e mulheres foram mais frequentes em intoxicações por paracetamol e houve maior mortalidade em tentativa de suicídio. O terceiro artigo relata e contextualiza a análise de 763 intoxicações do paracetamol em associações com outros medicamentos. As intoxicações associadas a interações medicamentosas graves foram maiores na população com mais idade em uso simultâneo de AINEs e analgésico. **CONCLUSÃO:** No Brasil, os homens adultos são mais acometidos por intoxicações por agrotóxicos. De 100 casos de intoxicação aos agrotóxicos registrados em 2017, 4 foram a óbito. A mortalidade, internação e notificações para intoxicação ao paracetamol foram maiores na população adulta e representa uma preocupação para intoxicações evitáveis. A mortalidade foi significativa em tentativas de suicídio para intoxicações com paracetamol. As interações medicamentosas graves foram associadas a adultos, AINEs e analgésico. Acessibilidade a dados de qualidade e produção de estimativas sobre intoxicação são imprescindíveis para o monitoramento e vigilância no país.

Palavras-chave: Intoxicação. Toxicologia. Suicídio. Epidemiologia. Medicamentos. Agrotóxicos. Paracetamol.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Poisoning can be interpreted from adverse signs and symptoms that manifest when a substance comes into contact with the biological system of human beings and, depending on its intensity, cause irreversible damage or lead to death. Such substances are known as toxic agents, which include a variety of products such as: pesticides, medicines, cosmetics, personal hygiene products, household cleaning products, industrial products, illicit drugs, plants, animals, among others. The choice of two different agents, pesticide and paracetamol, was motivated by the increasing deregulation of pesticides and the high commercialization of paracetamol in Brazil. **OBJECTIVES:** Estimate the frequency and assess the risks associated with pesticide and paracetamol poisoning in Brazil. **METHOD:** This thesis was structured by a theoretical framework and production of three articles. The first article refers to the analysis of pesticide poisoning in 2017 recorded in the Brazilian Poisoning Data System (Datatox). This is a case-control study, where patients who died from pesticide poisoning made up the case group, and those who survived, the control group. The second article aimed to analysis records of death between 1996-2019 from the Brazil Mortality Information System (SIM), hospitalizations between 2008-2020 from the Hospital Information System (SIH), and cases of poisoning between 2017-2020 reported to the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN). The third and final article contextualizes the serious drug interaction in cases of paracetamol poisoning. For this purpose, preliminary data from the analysis of paracetamol intoxication registered in the 2017 SINAN were used. **RESULTS:** The first article identified 3,826 patients poisoned by pesticides, of which 146 died. Men, workers in the agricultural sector, suicide attempts and the use of extremely toxic products had a higher risk of death from pesticide poisoning. The second article identified 492 deaths from paracetamol poisoning in Brazil between 1996 and 2019, of which 183 were suicides and 123 accidentals. Between 2008 and 2020, 5,666 hospitalizations were identified in SUS hospitals and 17,031 reports of acetaminophen poisoning in the period 2017 to 2020. The adult population and women were more frequent in acetaminophen poisoning and there was a higher mortality in suicide attempts. The third article reports and contextualizes the analysis of 763 paracetamol intoxications in association with other drugs. Poisonings associated with serious drug interactions were higher in the older population using both NSAIDs and analgesics. **CONCLUSION:** In Brazil, adult, men are more affected by pesticide poisoning. Of 100 cases of pesticide poisoning registered in 2017, 4 died. Mortality, hospitalization and reports of paracetamol poisoning were higher in the adult population and represents a concern for preventable poisoning. Mortality was significant in suicide attempts for paracetamol poisonings. Serious drug interactions were associated with adults, NSAIDs and analgesics. Accessibility to quality data and production of estimates on intoxication are essential for monitoring and surveillance in the country.

Keywords: Poisoning. Toxicology. Suicide. Epidemiology. Medicines. Pesticides. Paracetamol.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPCC	*American Association of Poison Control Centers*
Abracit	Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos
Abrasco	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
AIC	Critério de Informação de Akaike
AINEs	Anti-inflamatório não esteroidal
Anova	Análise de Variância. Fórmula estatística usada para comparar as variâncias entre as medianas (ou médias) de grupos diferentes
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIC	Critério Bayesiano de Schwarz
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCI	Centros de Controle de Intoxicações
Cebrim	Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos
CFF	Conselho Federal de Farmácia
Ciatox	Centros de Informação e Assistência Toxicológica
CID-10	10º Classificação Internacional de Doenças
Datatox	Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação
Datasus	Departamento de Informática do SUS
FDA	*Food and Drug Administration*
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FTP	*File Transfer Protocol*
Gather	*Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting*
GHS	*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICPE	*International Conference on Pharmacoepidemiology*
ISPE	*International Society for Pharmacoepidemiology*
ISSN	*International Standard Serial Number*
IV	Intravenosa
MS	Ministério da Saúde
NAPQI	N-acetil-p-benzoquinonaimina
NPDS	*National Poison Data System*

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	*Odds ratio*
Poisindex®	Sistema que identifica ingredientes para centenas de substâncias comerciais, farmacêuticas e biológicas. O sistema integra o IBM Micromedex System
Qualis/Capes	Ferramenta de avaliação da produção científica dos programas de pós graduação do Brasil e avaliação dos periódicos desenvolvida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIHD	Sistema de Informação Hospitalar Descentralizado
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Sinitox	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
Sinitf	Coordenação do Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológica
SUS	Sistema Único de Saúde
Stata	Programa de estatística desenvolvido pela StataCorp LLC
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VIF	Fatores de inflação da variância
WHO	*World Health Organization*
2,4-D	Ácido diclorofenoxiacético

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 13

2 REFERENCIAL TEÓRICO 15

2.1 Intoxicação 15

2.2 Intoxicação por medicamentos 17

2.3 Intoxicação por agrotóxicos 20

2.4 Centros de Informação e Assistência Toxicológica 22

2.5 Bancos de dados e sistemas de informação 23

2.6 Intervenções relacionadas às intoxicações 25

3 OBJETIVOS 27

3.1 Objetivo geral 27

3.2 Objetivos específicos 27

4 RESULTADOS 28

4.1 Artigo 1 - Intoxicações e fatores associados ao óbito por agrotóxicos: estudo caso controle, Brasil, 2017 28

4.2 Artigo 2 – Estimates of paracetamol poisoning in Brazil: analysis of official records from 1990s to 2020 47

4.3 Artigo 3 – Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol 65

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS 76

APÊNDICE A - DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE .. 91

APÊNDICE B – ARTIGO: INTOXICAÇÕES E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR AGROTÓXICOS: ESTUDO CASO CONTROLE, BRASIL, 2017 92

APÊNDICE C – ARTIGO: ESTIMATES OF PARACETAMOL POISONING IN BRAZIL: ANALYSIS OF OFFICIAL RECORDS FROM 1990S TO 2020 106

APÊNDICE D – RESUMO PUBLICADO: PHARMACOEPIDEMIOLOGY & DRUG SAFETY 113

APÊNDICE E - RESUMO PUBLICADO: ANAIS DO 11º CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA 116

APÊNDICE F - COMPROVANTE DE RESUMO APROVADO 117

APÊNDICE G – ARTIGO: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES RELACIONADAS ÀS INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL 118

APÊNDICE H – ARTIGO INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES EM INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL NO BRASIL: ESTUDO TRANSVERSAL BASEADO NO SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. 125

APÊNDICE I - RESUMO PUBLICADO: BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 126

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 129

ANEXO B – ORIENTAÇÕES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA. 137

1 APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado avaliou os tipos e frequência de intoxicações por agrotóxicos e paracetamol no Brasil e investigou os seus fatores associados. Entende-se como intoxicação os sinais e sintomas prejudiciais que aparecem quando uma substância entra em contato com o sistema biológico dos seres humanos e a sua intensidade causam um dano permanente ou o óbito (Osterhoudt; Penning, 2015).

Dados sobre as intoxicações em países desenvolvidos são obtidos a partir de sistemas que fornecem informações sobre a população intoxicada e permitem a elaboração de estimativas epidemiológicas. Esse processo é importante para uma vigilância pós-comercialização de novos produtos, bem como o monitoramento dos efeitos tóxicos no âmbito ambiental e ocupacional da população.

Com o intuito de conhecer o perfil de intoxicação no Brasil, a presente tese avaliou os dados de intoxicação por agrotóxico e paracetamol nos diferentes sistemas de informação existentes no País. A escolha desse tema foi motivada: (i) pela crescente liberação de novas formulações químicas e o aumento da comercialização de agrotóxicos no país (Brasil, 2022; Carneiro, 2015) e (ii) pela curiosidade sobre a intoxicação por paracetamol, que surgiu após a observação da quantidade de ampolas de N-acetilcisteína necessárias para reverter quadros de intoxicação relacionados à exposição aguda ao paracetamol. Esse fato foi observado em uma unidade de emergência de um hospital de alta complexidade onde trabalho.

Para a melhor compreensão e avaliação da temática pelo leitor, a presente tese foi estruturada com um referencial teórico e três artigos relacionados ao tema publicados em periódicos científicos.

O referencial teórico está dividido em seis partes, em que são apresentados os fundamentos, dados epidemiológicos e tipos de intoxicação, intoxicação por medicamento e por agrotóxico, centros de informação toxicológica, banco de dados e sistemas de informação e intervenções para prevenir as intoxicações.

Esta tese inclui três artigos que correspondem aos objetivos específicos. O primeiro artigo analisa os dados de intoxicação por agrotóxico armazenados no Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicação (Datatox). As informações resultaram das consultas e atendimentos realizados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológia do Brasil (CIATox), Centros de Atendimento Toxicológico e os Centros de Controle de Intoxicações (CCIs). Para o acesso ao Datatox, foi solicitado autorização

ao Comitê de Ética em Pesquisa e Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT).

O segundo artigo trata da análise ampla sobre a intoxicação pelo paracetamol utilizando as informações de óbitos no Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM), internações hospitalares no Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e notificações de intoxicação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Dados preliminares foram publicados como resumos em anais de Congressos Nacional e Internacional e são apresentados ao final da tese como atividade complementar.

O terceiro artigo utilizou as informações sobre intoxicação pelo paracetamol obtidas no SINAN de 2017. Dados preliminares resultaram em resumo para Congresso e um artigo como parte do projeto de Iniciação Científica da Universidade de Sorocaba (UNISO).

Todos os artigos foram formatados conforme as regras das revistas em que foram publicados.

Ao final da tese, em considerações finais, descreve-se a síntese dos elementos abordados e as conclusões obtidas nos três artigos.

O formulário de conflitos de interesse, os artigos e resumos publicados em revistas e em anais de congressos foram incorporados como apêndice. A autorização do CEP, e orientações para apresentação de tese do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba foram incorporadas como anexos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Intoxicação

A toxicologia, palavra de origem grega *"toxikon",* é considerada uma ciência interdisciplinar que estuda os efeitos nocivos causados por substâncias químicas sobre diferentes condições de exposição nos seres vivos (Klaassen; Watkins Iii, 2010; Trevor, 2015). Os princípios dessa ciência incluem a interpretação e avaliação dos riscos por meio de estimativas quantitativas dos efeitos deletérios potenciais à saúde nos seres humanos (Stringer, 2017). Tem como objetivo, identificar o agente, o efeito tóxico que se manifesta após a exposição a determinadas substâncias, o cuidado necessário que deve ser prestado ao paciente exposto, bem como o estudo dos mecanismos e ações dessas substâncias sobre os diversos sistemas biológicos (Klaassen; Watkins Iii, 2010).

Considera-se como intoxicação os sinais e sintomas nocivos que se manifestam quando uma substância entra em contato com o sistema biológico dos seres humanos e a sua intensidade pode causar dano irreversível ou morte (Osterhoudt; Penning, 2015). Esses sintomas dependerão da quantidade e do tipo de agente tóxico, tempo de exposição bem como as características fisiológicas do indivíduo que foi exposto à substância (Osterhoudt; Penning, 2015).

A introdução de novas tecnologias após a terceira revolução industrial, possibilitou a inclusão de novos compostos químicos que viabilizou um acréscimo de cerca de 600.000 novos produtos químicos entre 1990 e 1992 (Hahn; Begemann, 2019). Estima-se que com esse aumento, a população teve contato com pelo menos 50.000 a 60.000 desses novos produtos (Hahn; Begemann, 2019) o que aumentou as chances de intoxicação na população. Por definição, qualquer substância química tem o potencial de produzir um efeito nocivo se estiver presente na quantidade suficiente para causar esse efeito (Klaassen; Watkins Iii, 2010).

O potencial toxicológico das substâncias químicas é determinado a partir da sua relação dose-resposta (Osterhoudt; Penning, 2015). À medida que se aumenta a dose, há também um aumento da resposta ou efeito. Esse parâmetro de dose-resposta determina a dose letal DL50[1] que classifica o potencial do efeito toxicológico

[1] DL50: dose letal que se pressupõe que irá causar a morte de 50% da população investigada (Klaassen; Watkins Iii, 2010)

de uma substância química (Osterhoudt; Penning, 2015). Entretanto, a expressão da toxicidade também pode ser determinada pelas condições de exposição. Isto significa que, a depender da quantidade e período de exposição, pode-se ter uma resposta aguda ou uma resposta crônica (Klaassen; Watkins Iii, 2010). O efeito agudo ocorre quando há exposição a uma única dose do elemento tóxico e vincula-se à quantidade, toxicidade e tempo de absorção (Osterhoudt; Penning, 2015). Os sinais e sintomas expressam-se em minutos ou horas após o contato com a substância. As informações de intoxicação obtidas pelos centros de controle toxicológico são de casos de intoxicação graves ou agudas (Eluri *et al.*, 2018). Na intoxicação crônica, ao contrário da aguda, os sinais e sintomas são imprecisos e obscuros, pois surgem no decorrer de repetidas exposições e em pequenas quantidades ao agente tóxico, ao longo de um período de tempo (Brasil, 2012). O seu diagnóstico é mais difícil pela dificuldade da associação causa/efeito (Brasil, 2012).

Outro ponto relevante é identificar a razão ou motivação das intoxicações, se intencionais ou não intencionais (Hempstead; Phillips, 2019). Os desfechos de uma intoxicação, independente da sua causalidade podem ser fatais ou não, a depender do agente e quantitativo utilizado (Klaassen; Watkins Iii, 2010). Estima-se que 193.000 pessoas morreram no mundo devido a uma intoxicação não intencional em 2012, das quais, 84% ocorreram em países subdesenvolvidos(Prüss-Üstün; Neira, 2016; Who, 2016b). O grande número de produtos químicos disponíveis, muitos sem testagem sobre toxicidade e segurança, é a principal barreira para reduzir as intoxicações não intencionais, (Who, 2016d). Soma-se a isso a falta de estruturas regulatórias e políticas delineadas a fim de prevenir e reduzir os impactos negativos provocados por intoxicações na saúde da população (Who, 2016d).

Por outro lado, houve uma diminuição de 34% na mortalidade por intoxicação não intencional no período de 2002 a 2012, principalmente nos continentes asiático e europeu (Who, 2016d). Essa diminuição deve-se a estratégias de melhorias nas informações sobre intoxicações, restrições de acesso a substâncias químicas mais tóxicas, controle e orientações dos profissionais de saúde sobre o uso de medicamentos (Who, 2016d). Essas estratégias foram discutidas em conferências sobre gestão de produtos químicos com o objetivo de minimizar os efeitos nocivos significativos à saúde e ao meio ambiente (Prüss-Üstün; Neira, 2016; Who, 2016d). A fim de reduzir os impactos adversos à saúde humana e ao meio ambiente, a redução dos níveis de intoxicação é uma das metas estabelecidas pela Organização Mundial

da Saúde (OMS) até 2030, bem como a redução da poluição da água, ar e solo e gestão ambiental de produtos químicos (Who, 2016b; 2016d).

Intoxicações intencionais estão relacionadas às tentativas de suicídio ou suicídio (Who, 2016c). Os motivos que levam as pessoas a comportamentos suicidas são complexos e incertos quanto ao desejo de morrer no momento do ato (Harmer *et al.*, 2020). Essa vontade pode ser desencadeada por um estresse momentâneo e não representar a vontade propriamente dita. Conhecer os principais meios utilizados para o suicídio e a sua restrição podem diminuir a incidência dessa prática por permitir uma nova reflexão e a oportunidade de reconsiderar a situação (Harmer *et al.*, 2020). Outro componente importante para diminuir esse tipo de intoxicação é o reconhecimento de indivíduos que apresentam maior risco de comportamento suicida (Who, 2021).

O conhecimento de efeitos tóxicos torna possível influenciar no processo de produção, consumo, controle de resíduos, regulamentação e decisões políticas em geral (Klaassen; Watkins Iii, 2010). A vigilância e monitoramento contínuo são importantes, pois permitem ajuste de doses, remoção ou controle no mercado, tal como o tratamento de pacientes expostos a essas substâncias (Who, 2016d).

No Brasil, o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) classifica esses agentes em medicamentos, agrotóxicos (uso agrícola ou doméstico), produtos veterinários, raticidas, domissanitários, cosméticos, produtos químicos industriais, metais, drogas de abuso, plantas, alimentos, animais peçonhentos (serpentes, aranhas, escorpiões e outros), animais não peçonhentos, substância desconhecida e outros (Sinitox, 2018).

2.2 Intoxicação por medicamentos

De acordo com vários estudos, os medicamentos figuram como um dos principais agentes que levam às intoxicações não intencionais (Bond *et al.*, 2012; Burghardt *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2015; Krakowiak *et al.*, 2011; Swiderska *et al.*, 2018). Em 2017, dos 76.115 casos de intoxicação registrados no SINITOX, 27,1% foram de intoxicação por medicamentos (Sinitox, 2018). Parte dos casos de exposição a eles são resultado do seu uso incorreto ou acidental e erros de prescrição, principalmente nos casos de crianças e idosos (Haoka *et al.*, 2019). Uma pesquisa realizada em 2013 demonstrou que houve forte associação entre as classes de medicamentos prescritos em adultos e intoxicação medicamentosa em crianças

(Burghardt *et al.*, 2013). Observou-se que as intoxicações pediátricas ocorreram na grande maioria com medicamentos de uso de adultos, armazenados em suas residências (Burghardt *et al.*, 2013).

Um estudo brasileiro, com o objetivo de avaliar dados do SINITOX sobre intoxicação por medicamento, observou que 27,7% ocorreram em crianças > 5 anos no período de 2008 a 2013 (De Melo Nunes *et al.*, 2017). Provavelmente, esse número seja maior, uma vez que o compartilhamento das informações de intoxicação pelos centros de informação e assistência toxicológica é voluntário (Bochner, 2007; Faria *et al.*, 2007). A intoxicação infantil por medicamento é uma preocupação destacada em outros estudos (Bentur *et al.*, 2014; Downes *et al.*, 2021; Gaither *et al.*, 2016). Nessa faixa de idade, a ingestão acidental é motivada pela curiosidade ou pela falta de atenção dos adultos (Burghardt *et al.*, 2013) e também são inerentes ao uso indevido ou não preconizado, como os *off label*[2] (Maior *et al.*, 2017). Em adultos, as exposições não intencionais são associadas à automedicação e uso excessivo ou incorreto encorajados pelas propagandas de laboratórios farmacêuticos (Barros, 2004; Morais *et al.*, 2008) ou por causas intencionais, como suicídio (Haoka *et al.*, 2019).

Intoxicações agudas ou crônicas por medicamentos induzem a quadros clínicos de leves a graves. Dessa forma, o importante no tratamento dessas intoxicações é conhecer o princípio ativo, dose e duração de uso da substância como condição para investigar a causa e o efeito delas e facilitar o diagnóstico e o tratamento (Osterhoudt; Penning, 2015). A importância do conhecimento farmacológico nas intoxicações levou o Ministério da Saúde a instituir, em 1980, o SINITOX com o objetivo de informar de forma abrangente sobre a toxicologia dos medicamentos e outros agentes que podem ocasionar intoxicação na população brasileira (Sinitox, 2018).

No Brasil, a falta de fiscalização na publicidade dos medicamentos, facilidade de aquisição, polifarmácia e o uso indevido contribui para o aumento de casos de intoxicação e óbitos (Aquino, 2008; Barros, 2004; Barros; Joany, 2002; Delbaere, 2013; Domingues *et al.*, 2015). Paralelamente, o país passa por alteração do perfil epidemiológico com menores taxas de mortalidade infantil e incidência de doenças

---

[2] A indicação terapêutica do medicamento prescrito pelo médico não foi aprovada pelo Órgão Sanitário para este fim. Ex: “usado em posologias não comuns; uso em via de administração não preconizado; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; administração em terapias nos quais o medicamento não foi testado; indicação terapêutica diferente da aprovada” (Silveira, 2019)

infecciosas e crônicas, provocando o aumento no consumo de medicamentos (Mendes; Pereira, 2017).

Segundo dados do SINITOX, entre 1986 a 2006, foram notificados 1.222.987 casos de intoxicações por medicamentos com um total de 0,6% que evoluíram ao óbito no Brasil. Em termos de causalidade, foram registrados no País 137.000 casos de tentativas de suicídio no período de 1997 a 2005 (Who, 2018) e os medicamentos foram os seus principais agentes. Para o dimensionamento dos casos específicos de causalidade, a tentativa de suicídio foi incorporada na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública por meio da Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 (Brasil, 2016).

As substâncias usadas durante o autoenvenenamento mudam de acordo com a faixa etária e o acesso a alguns agentes facilita as tentativas de suicídio (Spiller *et al.*, 2020). A escolha do método varia em diferentes populações, com destaque ao uso de medicamentos (Mccall *et al.*, 2017). As classes farmacológicas que provocaram desfechos graves de intoxicações intencionais no período de 2000 a 2018 nos Estados Unidos, foram os analgésicos "*over-the-counter (OTC)*"[3], antidepressivos, anti-histamínicos e antipsicóticos (Hopkins *et al.*, 2020; Spiller *et al.*, 2020). O medicamento paracetamol, classificado como analgésico OTC, é frequentemente citado como agente causador de intoxicações intencionais e não intencionais (Blieden *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012; Gunnell *et al.*, 2000; Larson *et al.*, 2005; Myers *et al.*, 1992).

No Brasil, o paracetamol aparece entre os 20 medicamentos mais comercializados (Brasil, 2019a; 2021b) e disponibilizados em diversas apresentações sólidas, como comprimidos, soluções orais tanto da forma química isolada quanto associada a outros princípios ativos (Brasil, 2021a). Ele é classificado como medicamento isento de prescrição (MIP) pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil, 2021c). Os MIP ou OTC representam parcela importante de medicamentos utilizados em tratamentos de doenças e sintomas mais leves (Kennedy, 1996). O uso racional sob orientação de um profissional de saúde é fundamental e sua ausência induz uso indiscriminado ou indevido e, consequentemente, danos (Guirguis, 2010). A automedicação e o aumento de

[3] *Over-the-counter (OTC)*: venda livre, não sujeito a receita médica (https://www.linguee.com.br/ingles-portugues/traducao/over+the+counter.html). Acesso em 27.01.2022

consumo aliado à facilidade de acesso são causas frequentes de notificações de intoxicação ao paracetamol tanto em adultos como em crianças (Hines, 2017; Spiller *et al.*, 2020). Contrários ao grande consumo, poucos estudos brasileiros (Barbosa *et al.*, 2016; Bucaretchi *et al.*, 2014; Coruja, 2012; Da Silva Júnior *et al.*, 2019; De Oliveira Farias, 2021; Nesi, 2012; Torres *et al.*, 2019; Wannmacher, 2005) abordam intoxicações ao paracetamol na população brasileira de forma geral.

2.3 Intoxicação por agrotóxicos

O Decreto Federal nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, em seu Artigo 1º, Inciso IV, define o termo agrotóxico como (Brasil, 2002):

> Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industrias, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores inibidores de crescimento.

A classificação do grau de toxicidade dos agrotóxicos recomendado pela Organização Mundial da Saúde está alinhada com as categorias de toxicidade aguda do *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical (GHS)*. Essa categorização tem aceitação global e é revisada periodicamente (Who, 2010).

A classificação dos agrotóxicos é feita pelo grau de toxicidade dos produtos relacionado à DL50 (oral), pelo modo de ação do composto químico no organismo alvo ou pelo grupo químico. As classificações pela DL50 (oral) incluem: classe I (extremamente tóxico; DL50 ≤ 5mg/kg); classe II (altamente tóxico; DL50 >5 – 50 mg/kg); classe III (moderadamente tóxico; DL50 >50 – 300 mg/kg), classe IV (pouco tóxico; DL50 >300 – 2.000 mg/kg); classe V (improvável de causar dano agudo; DL50 >2.000 – 5.000 mg/kg), e não classificado (DL50 > 5.000 mg/kg). Ao considerar o modo de ação, os agrotóxicos são classificados em inseticidas, fungicidas, herbicidas, rodenticidas, acaricidas, entre outros. Pelo grupo químico, são classificados em organofosforado, piretroide, carbamato, entre outros (Brasil, 2019b; Who, 2010).

No Brasil, o Ministério da Agricultura, por meio do Ato nº 58 de 27 de agosto de 2019, passou a adotar a classificação toxicológica do GHS atual (Brasil, 2019c). Essa reclassificação reduziu o número de produtos tidos como extremamente tóxicos (Brasil, 2019d) e esse marco regulatório foi visto com ressalvas por entidades

preocupadas com o aumento do consumo de agrotóxicos no país (Estadão Conteúdo, 2019).

Entre 2010 a 2014, um estudo com dados globais observou que aproximadamente 110.000 mortes ocorreram a cada ano por intoxicações intencionais resultantes da ingestão de agrotóxicos (Mew *et al.*, 2017). A mudança da agricultura de subsistência para as grandes monoculturas provocou o aumento da autointoxicação por esses agentes químicos (Karunarathne *et al.*, 2020). Esse crescimento produtivo, permitiu diminuir os riscos da falta de alimentos, mas introduziu agrotóxicos extremamente tóxicos (Who, 2016a), elevando as taxas de mortes por envenenamento ocupacional e suicídio em países menos desenvolvidos (Eddleston *et al.*, 1998; Jeyaratnam, 1990). Os agrotóxicos são o método habitual de autoenvenenamento em áreas rurais se comparados com outras formas de automutilação (Eddleston, 2000). As taxas são impulsionadas pela facilidade de acesso e disponibilidade de agroquímicos das classes mais tóxicas como as I e II (Who, 2010).

Partindo desse pressuposto, os trabalhadores agrícolas têm uma das atividades mais perigosas devido aos altos riscos de exposição ocupacional relacionados ao uso inadequado de agrotóxicos (García, 1998). Os casos de intoxicação nesse grupo se deve muitas vezes ao uso inadequado ou não uso dos equipamentos de segurança individual somado ao desconhecimento da toxicidade do produto (Wesseling *et al.*, 2001). Os envolvidos na ocupação agrícola estão propensos a intoxicações agudas e crônicas que podem evoluir à morte. No Brasil o uso de agrotóxicos cresceu nas últimas décadas e o país é um dos maiores consumidores dessas substâncias (De Abreu; Alonzo, 2014). Fato que demonstra aumento nos custos com a saúde dos trabalhadores, como constatado em um estudo conduzido no Estado do Paraná que revela que, para cada dólar gasto com agrotóxicos, (US$) 1.28 é despendido com cuidados com a saúde e/ou licença médica (Soares; Porto, 2012).

Embora muitos estudos que avaliaram os impactos do uso de agrotóxicos aumentaram no Brasil, dados epidemiológicos quanto às intoxicações são deficientes, devido à falta de informações conclusivas (Faria *et al.*, 2007). No período de 2007 a 2017, no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram registrados 29.472 casos de intoxicações por agrotóxicos. Além da gravidade que as exposições a esses produtos químicos provocam ao profissional que os manuseia, é importante considerar as consequências em populações próximas às áreas de uso

de agrotóxicos, bem como os resíduos presentes no meio ambiente que, de forma indireta, provocam exposições nas populações (Brasil, 2018). Outro agravante é o seu uso em motivações de suicídio, como demonstrado em vários outros estudos (Cha *et al.*, 2019; Eddleston *et al.*, 2002; Eddleston; Phillips, 2004).

2.4 Centros de Informação e Assistência Toxicológica

Antes da década de 1950, nos Estados Unidos, as informações quanto ao tratamento de venenos eram escassas, tornando a terapia dos casos de envenenamento desafiadoras (Burda; Burda, 1997). Novos compostos químicos sem informações de sua composição, dificultavam o tratamento em casos de intoxicação (Botticelli; Pierpaoli, 1992). Os primeiros relatos de um serviço de informação sobre envenenamento foram estabelecidos pelo farmacêutico Louis Gdalman no Hospital St Luke's em Chicago (Burda; Burda, 1997). A sua *expertise* em farmácia e química permitiu o registro de informações sobre intoxicação a diferentes agentes e à condução de tratamentos efetivos. Esse modelo padrão de coleta de dados possibilitou acumular extensa informação de manejo para intoxicações agudas e crônicas na década de 1950. O pioneirismo em disponibilizar informações de intoxicação estabelecido pelo Hospital St Luke's foi modelo para a criação de Centros de Controle de Intoxicação nos Estados Unidos (Burda; Burda, 1997). A *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) foi fundada em 1958, o que possibilitou otimizar o número de centros e a integração de suas atividades de forma centralizada. Na década de 1970, o sistema foi gradualmente substituído por um de informação baseado em processamento de dados o *"POISINDEX*" desenvolvido para computadores pessoais (Aapcc, 2021).

Seguindo exemplos dos Estados Unidos, médicos alemães interessados em toxicologia iniciaram a coleta de informações sobre intoxicação na Alemanha nas décadas de 1950 e 1960 (Hahn; Begemann, 2019). Marco que estabeleceu o início da atividade dos Centros de Controle de Intoxicação oficialmente denominados pelo Ministério da Saúde da Alemanha em 1963. No início eram representados por departamentos ligados a universidades no cumprimento de tarefas ao serviço público em casos de intoxicação aguda (Hahn; Begemann, 2019).

Segundo a OMS, os Centros de Controle de Intoxicação são unidades especializadas em propor e amparar a prevenção, diagnóstico e tratamento das

intoxicações. Mundialmente, apenas 47% dos países têm um Centro de Controle de Intoxicação (Who, 2016b). Na Alemanha, os primeiros centros foram estabelecidos em 1963, e em 2019, 255.000 intoxicações foram registradas. Os seus atendimentos com informações sobre intoxicação são principalmente para casos de exposição infantil. Prestam serviço 24 horas por dia, 7 dias da semana (Hahn; Begemann, 2019). No Brasil, o primeiro Centro de Controle de Intoxicações foi implantado na cidade de São Paulo em 1971 (Azevedo, 2006). Atualmente, o País dispõe de 32 centros, espalhados pelos estados e com distribuição desigual (Abracit, 2022; Faria *et al.*, 2007).

Em 1980, o Ministério da Saúde criou o SINITOX para a compilação de informações em toxicologia de abrangência nacional (Sinitox, 2018). Vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a partir de 1985, iniciou a divulgação anual dos dados sobre intoxicação registrados pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) existentes em vários estados brasileiros, depois que firmou contrato com a Coordenação do Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológica (SNITF) (Sinitox, 2018).

Em 2005, a ANVISA divulgou a Resolução nº 19, de 3 de fevereiro de 2005, com o propósito de estruturar e organizar a prestação de informações toxicológicas, estabeleceu critérios para a constituição de centros de informações toxicológicas e parâmetros para a criação de novas unidades (Brasil, 2005). Em 2015, por meio da Portaria nº 1.678, de 2 de outubro de 2015, o Ministério da Saúde definiu os CIATox como estabelecimentos de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, listando 30 CIATox no Brasil (Brasil, 2015).

O sistema Datatox que armazena as informações dos CIATox do Brasil, bem como os Centros de Atendimento Toxicológico e os Centros de Controle de Intoxicações (CCIs), são representados pela Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos – ABRACIT, um órgão sem fins lucrativos (Abracit, 2018).

2.5 Bancos de dados e sistemas de informação

Elaborar e disponibilizar dados que permitam medições de forma padronizada e comparação ao longo do tempo, são desafios para pesquisadores e tomadores de

decisão (Gather, 2019). Os dados de saúde nacionais ou regionais são importantes para a construção de indicadores e relatórios de estimativas de saúde. O monitoramento e aplicação de recursos podem ser mais bem direcionados quando esses indicadores são utilizados na formulação de políticas públicas.

O *National Poison Data System* (NPDS) é o repositório central de dados dos 55 Centros de Controle de Intoxicação dos Estados Unidos da América. As informações dos casos de intoxicação, após o atendimento pelos centros, são enviadas ao NPDS em tempo real[4] (Aapcc, 2021). Em seus bancos de dados estão registrados cerca de 74 milhões de casos de intoxicação e 447.000 informações de produtos e substâncias, continuamente atualizados por técnicos da *IBM Micromedex System®*.

As informações de intoxicação do Brasil podem ser obtidas, além do SINITOX, pelo sistema desenvolvido pela ABRACIT, o Datatox (Abracit, 2018). Este sistema possibilita o melhor detalhamento da substância envolvida na intoxicação e as circunstâncias quanto à evolução clínica até a sua resolução. Ao contrário do SINITOX, o acesso aos dados do Datatox só é possível após autorização da ABRACIT e dos centros que ela representa.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foi implantado de forma gradual na década de 1990 e regulamentado em 1998, tornando a inclusão de informações de investigação de casos de doenças e agravos obrigatória pelos municípios, estados e Distrito Federal. As informações das notificações e investigação de casos de doenças e agravos constam na lista nacional de doenças de notificação compulsória, e podem ser incluídos outros problemas de saúde considerados relevantes em cada região. O SINAN tem como objetivo:

> Coletar, transmitir e disseminar dados gerados rotineiramente pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo, por intermédio de uma rede informatizada, para apoiar o processo de investigação e dar subsídio à análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (Brasil, 2007).

Os casos de intoxicação foram incluídos na lista nacional de doenças de notificação compulsória por meio da Portaria do Ministério da Saúde nº 2472, de 31 de agosto de 2010 (Brasil, 2010).

---

[4] http://aapcc.org/national-poison-data-system[4]

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) criado pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) em 1975 tem como objetivo integrar e padronizar as informações sobre as causas de morte no país (Brasil, 2001). A padronização das informações sobre a mortalidade foi possível após a implementação, em 1992, de um sistema digital destinado a microcomputadores desenvolvido pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2000). Essa etapa proporcionou automatização e codificação de causas básicas de morte a partir do diagnóstico médico. As informações são de responsabilidade das três esferas políticas (Brasil, 2001).

Os registros de atendimento de internações hospitalares financiados pelo SUS são registrados no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS). O sistema SIH foi o primeiro do DATASUS a ter a coleta digital via microcomputador de forma centralizada. Sua abrangência é municipal, estadual e federal e os dados são publicados mensalmente na página do SIHSUS (Sihd, 2019).

2.6 Intervenções relacionadas às intoxicações

A prevalência e os diferentes tipos de informação variam entre países e as taxas de mortalidade são maiores em países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos (Who, 2019; 2021). Regiões com melhores estruturas de acessibilidade e qualidade no tratamento de pessoas intoxicadas influenciarão nas taxas de mortalidade. Melhores condições em termos estruturais permitem o manejo adequado e apropriado dos diferentes tipos de intoxicação e conscientização da população quanto à prevenção e implantação de medidas de políticas regulatórias de controle (Burghardt *et al.*, 2013). Respostas regulatórias e sociais em países de baixa e média renda, em princípio são mais demoradas e complexas do que nos países desenvolvidos com populações menores. A limitação de recursos torna a introdução de intervenções desafiadora naqueles países (Vecino-Ortiz *et al.*, 2018).

As intoxicações agudas integram um sério problema de saúde que aumenta a procura por serviços de urgência e admissões hospitalares. O conhecimento das principais causas, intenção suicida, abuso de substâncias ou acidentes, influência nas taxas de mortalidade a curto e longo prazo em vítimas de intoxicação (Ferreira *et al.*, 2018). Prevenções quanto às intoxicações acidentais por medicamentos em crianças podem ser implementadas a partir de intervenções com campanhas educacionais sobre o armazenamento correto e seguro desses produtos e modificações nas suas

embalagens com tampas de difícil abertura por crianças (Hines, 2017). Além disso, a análise e implantação de sistemas regulatórios para as propagandas de medicamentos e fiscalização são necessárias para a entrega de informações seguras e desestímulo ao consumo de medicamentos de forma inadequada (De Aquino, 2008).

A partir de informações do NPDS da AACCP é possível identificar o perfil de intoxicação por regiões e tipos de produtos e estabelecer modelos de controle (Aapcc, 2021; Burghardt *et al.*, 2013). Diante das altas taxas de intoxicações, estudos demonstram alguns modelos de controles para diminuir os casos intencionais ou não, como restrição ao acesso aos medicamentos *over-the-counter* apenas em estabelecimentos farmacêuticos (Gedeborg *et al.*, 2017), redução da concentração por apresentação comercial (Fda, 2011) e diminuição da quantidade por embalagens comerciais (Hawton *et al.*, 2013).

A depender do agente intoxicante, políticas públicas que limitam o uso indevido de substâncias ou até mesmo o seu banimento são necessárias para diminuir os danos sobre a população (Cha *et al.*, 2016; Chowdhury *et al.*, 2018; Gunnell *et al.*, 2017). Óbitos decorrentes de suicídio com uso de agrotóxicos diminuíram na Coreia do Sul e Bangladesh, após a proibição do seu uso, sem afetar a produção agrícola nacional (Cha *et al.*, 2016; Chowdhury *et al.*, 2018). Outras medidas, como regulamentação quanto à venda dos agrotóxicos, armazenamento seguro, uso obrigatório de equipamentos de segurança individuais e descarte seguro pela comunidade, são medidas importantes para diminuição das intoxicações (Brasil, 2012) A aquisição e manutenção de antídotos de acordo com a incidência e prevalência de intoxicações acidentais e intencionais são necessárias para um rápido atendimento (Parekh; Gupta, 2019).

A busca por regulamentações de intervenções em prevenção de mortalidade é pesquisada e algumas são sabiamente bem estabelecidas, como a prevenção de mortes no trânsito, com fiscalização e aplicação de multas por velocidade ultrapassada ou condução sob influência de álcool (Vecino-Ortiz *et al.*, 2018). Ações regulatórias com o propósito de diminuir mortes por intoxicações por agrotóxicos são implementadas e demonstram ser eficazes (Gunnell *et al.*, 2017), mas faltam evidências capazes de estabelecer intervenções para evitar lesões intencionais em casos de intoxicações por agrotóxicos ou medicamentos (Vecino-Ortiz *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estimar a frequência e avaliar os riscos associados às intoxicações por medicamento e agrotóxicos no Brasil

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Analisar as intoxicações e os fatores associados à letalidade por agrotóxicos.

3.2.2 Identificar e analisar as intoxicações por paracetamol no Brasil.

3.2.3 Discutir as interações medicamentosas graves nos casos de intoxicação por paracetamol.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo 1 - Intoxicações e fatores associados ao óbito por agrotóxicos: estudo caso controle, Brasil, 2017

O artigo científico refere-se à análise dos atendimentos de casos de intoxicações por agrotóxicos realizados pelos Centros de Controle de Intoxicação no ano de 2017 e armazenados no banco de dados Datatox.

Nesta tese, foi inserida a versão em língua portuguesa do artigo *"Poisoning and associated factors to death from pesticides: case-control study, Brazil, 2017*" a fim de facilitar a leitura.

Ele foi publicado em 11 de maio de 2020 na **Revista Brasileira de Epidemiologia** (Apêndice B) e foi formatado de acordo com as normas da revista.

https://doi.org/10.1590/1980-549720200024

Versão impressa ISSN: 1415-790X

Versão *online*: ISSN: 1980-5497

Classificação Webqualis/Capes quadriênio 2017-2020: B2.

Título: Intoxicações e fatores associados ao óbito por agrotóxicos: estudo caso controle, Brasil, 2017

Autores: Julia Hiromi Hori Okuyama, Taís Freire Galvão, Marcus Tolentino Silva, Grupo Datatox.

Resumo

Introdução: As intoxicações por agrotóxicos causam elevada morbimortalidade. A vigilância é necessária da produção até o uso desses produtos.

Objetivo: Analisar as intoxicações e os fatores associados à letalidade por agrotóxicos.

Método: Trata-se de estudo caso controle baseado nos atendimentos de intoxicação por agrotóxicos realizados em 2017 por centros de informação e assistência toxicológica do Brasil. Pacientes que evoluíram a óbito compuseram o grupo caso, e os sobreviventes, o grupo controle. Calculou-se *odds ratio* (OR) dos fatores de risco para óbito, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Com base no modelo de regressão, desenvolveu-se um modelo preditivo de morte, estratificado por faixa etária, sexo e contexto ocupacional, para investigação do risco dos trabalhadores agropecuários intoxicados por agentes extremamente tóxicos.

Resultados: Identificaram-se 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 evoluíram para óbito. Idosos (OR = 4,94; IC95% 2,49 – 9,80), homens (OR = 1,68: IC95% 1,15 – 2,46), trabalhadores do setor agropecuário (OR = 2,20; IC95% 1,15 – 4,24), tentativas de suicídio (OR = 13,27; IC95% 6,48 – 27,19) e exposição a produtos extremamente tóxicos (OR = 2,77; IC95% 1,84 – 4,16) apresentaram mais chances de óbito nas intoxicações por agrotóxicos.

Conclusão: Em cada 100 intoxicações por agrotóxicos, quatro evoluíram para óbito. Idosos, homens, trabalho no setor agropecuário, tentativas de suicídio e produtos extremamente tóxicos apresentaram mais chances de óbito.

Palavras-chave: Praguicidas. Agroquímicos. Intoxicação. Mortalidade. Centros de controle de intoxicações. Estudos de casos e controles.

Abstract

Background: Pesticide poisoning causes high morbidity and mortality. Surveillance is required for post-marketing monitoring of these products.

Aim: To assess poisonings and associated factors with lethality by pesticides. **Method:** This is a case-control study based on the cases of pesticide poisoning assisted in 2017 by Brazilian Poison Control Centers. Patients who died were the cases and the survivors, the control. The odds ratio (OR) of death and 95% confidence interval (CI) were calculated. From the regression model, a predictive model of death was developed, stratified by age, gender and occupational context to investigate the risk of agricultural workers poisoned by extremely hazardous agents.

Results: 3,826 patients poisoned by pesticides were identified, of which 146 died. Older people (OR = 4.94; 95%CI 2.49 - 9.80), males (OR = 1.68; 95%CI 1.15 – 2.46), agricultural workers (OR = 2.20; 95%CI 1.15 – 4.24), suicide attempts (OR = 13.27; 95%CI 6.48 – 27.19) and exposure to extremely hazardous products (OR = 2.77; 95%CI 1.84 – 4.16) odds of death from pesticide poisoning.

Conclusion: Out of 100 pesticides poisoning, four died. Elderly, males, working in the agricultural sector, suicide attempts and extremely hazardous products had a higher risk of death.

Keywords: Pesticides. Agrochemicals. Poisoning. Mortality. Poison control centers. Case-control studies.

INTRODUÇÃO

As intoxicações por agrotóxicos são causa importante de morbidade e mortalidade que ultrapassa os contextos ocupacional e ambiental. Esses agentes estão envolvidos entre 10 e 20% dos suicídios no mundo, com elevada carga de doença na saúde mental[1]. A restrição do acesso a produtos altamente perigosos por meio de regulação sanitária do mercado reduz intoxicações, tentativas de suicídio e mortalidade relacionadas[2,3].

A vigilância ao uso dos agrotóxicos é necessária para o monitoramento das atividades que envolvem esses compostos, desde a produção, o transporte, o armazenamento, a comercialização até o uso. O registro das intoxicações atendidas

por centros de informação e assistência toxicológica (CIATox) constitui fonte significativa para o monitoramento na etapa pós-comercialização dos produtos e é empregado rotineiramente em países desenvolvidos[4,5].

A despeito do elevado consumo de agrotóxicos[6], o Brasil carece de análises que fundamentam políticas mitigatórias aos danos causados por esses produtos. Pesquisas nacionais sobre intoxicações por agrotóxicos são restritas a uma localidade ou são de natureza ecológica, com menor poder de causalidade[7,8]. Investigações com dados individuais e de abrangência nacional têm potencial de contribuir com evidências de melhor qualidade acerca do tema.

A presente pesquisa teve o objetivo de analisar as intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox brasileiros em 2017 e os fatores associados ao óbito por esses produtos.

MÉTODO

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo caso controle realizado com base nas intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox que foram registradas no Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações (Datatox) em 2017.

CONTEXTO

Os CIATox são unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências do SUS[9]. Eles funcionam 24 horas por dia, sete dias por semana, para orientar o manejo das intoxicações, e realizam acompanhamento até a resolução do caso, de forma presencial ou remota.

Para registro em tempo real dos casos atendidos, a Associação Brasileira de Centros de Informações Toxicológicas desenvolveu o Datatox, por meio de projeto de pesquisa em parceria com o Laboratório de Telemedicina da Universidade Federal de Santa Catarina[10,11]. O sistema estruturou-se como banco de dados de agentes até o nível de substância (princípio ativo do agente), o que possibilita a correta classificação dos produtos envolvidos e evita problemas de padronização previamente apontados

na literatura[12]. O registro de imagens, sintomas, detalhes das exposições, orientação repassada ao solicitante e evolução clínica é privilegiado no sistema.

PARTICIPANTES

Foram incluídos todos os pacientes atendidos por CIATox brasileiros por intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola ou não em 2017 e registrados no Datatox. Pacientes que evoluíram a óbito compuseram o grupo de casos, e aqueles que sobreviveram à intoxicação, o grupo controle, por serem derivados da mesma população. Não houve critérios de exclusão, e dados incompletos foram tratados separadamente como não informado.

VARIÁVEIS

As seguintes variáveis independentes foram incluídas: faixa etária (0-19; 20-39; 40-59; ≥ 60 anos de idade), sexo (masculino/feminino), contexto ocupacional (setor agropecuário/outro), tentativa de suicídio (sim, não), toxicidade do agrotóxico (extremamente tóxico; alto/moderado/pouco tóxico), sinais/sintomas e via oral (sim, não). O contexto ocupacional foi agrupado em trabalhadores da área agropecuária (agricultor familiar polivalente, agrônomo, agropecuarista, aplicador agrícola, aplicador de inseticida, auxiliar de agricultura, chacareiro, colhedor de laranja, dedetizador, diarista da agricultura, fazendeiro, horticultor de legumes, lavrador, operador de máquina agrícola, piloto agrícola, produtor rural, trabalhador rural e tratorista agrícola) e demais trabalhadores/aqueles que não trabalham.

A toxicidade do agrotóxico foi classificada conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) à época do atendimento[13]: classe I (extremamente tóxico), classe II (altamente tóxico), classe III (moderadamente tóxico) e classe IV (pouco tóxico). Os agrotóxicos também foram classificados quanto ao grupo químico e/ou de ação mais relevante (inibidores da colinesterase, herbicidas, piretroides, outros inseticidas etc.), de acordo com a frequência do grupo.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os casos e os controles foram descritos quanto a faixa etária, sexo, contexto ocupacional, motivação, toxicidade, via de exposição, agrotóxicos e sintomas. Para investigar os fatores associados ao óbito, utilizou-se como medida de associação *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Um gráfico direto acíclico foi construído para orientar a análise estatística. Calcularam-se os OR brutos dos óbitos pelas seguintes variáveis independentes, obtidas por regressão logística: faixa etária, sexo, setor agropecuário, tentativa de suicídio e toxicidade do agrotóxico.

Em cada regressão também se obtiveram o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério bayesiano de Schwarz (BIC), ambos com base no teste da razão de verossimilhança[14]. Atribuiu-se multicolinearidade se as variáveis tivessem valores de fatores de inflação da variância (VIF) maiores de 10[15]. As variáveis sem multicolinearidade foram incluídas em um modelo de regressão logística (análise ajustada), no qual se compararam os valores de AIC e de BIC obtidos anteriormente.

Por meio do modelo de regressão, desenvolveu-se um modelo preditivo de morte, estratificado por faixa etária, sexo e tentativa de suicídio, para investigação do risco dos trabalhadores do setor agropecuário e da toxicidade do agrotóxico. Todas as análises foram realizadas no programa Stata 14.2 (Stata Corporation, College Station, TX, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer nº 3.395.121, de 17 de junho de 2019; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE 12896719.2.0000.5404) (**Anexo A**).

RESULTADOS

Foram incluídos 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 (3,8%; IC 95% 3,2 – 4,4%) evoluíram para óbito (grupo de casos). A maior parte das intoxicações ocorreu em adultos (20-59 anos), homens, em contexto ocupacional não relacionado ao setor agropecuário e por tentativa de suicídio (Tabela 1). Em

comparação ao controle, o grupo de casos tinha maior proporção de homens e de indivíduos com idades de 40 anos ou mais.

Tabela 1. Características dos pacientes intoxicados por agrotóxicos atendidos em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=3.826)

Variáveis	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Faixa etária (anos)*			
0-19	14 (9,6)	979 (26,6)	993 (26,0)
20-39	49 (33,6)	1.398 (38,0)	1.447 (37,8)
40-59	51 (34,9)	1.005 (27,3)	1.056 (27,6)
≥ 60	30 (20,5)	258 (7,0)	288 (7,5)
Sexo**			
Feminino	46 (31,5)	1.510 (41,0)	1.556 (40,7)
Masculino	100 (68,5)	2.113 (57,4)	2.213 (57,8)
Contexto ocupacional			
Outro/não trabalha	133 (91,1)	3.349 (91,0)	3.482 (91,0)
Setor agropecuário	13 (8,9)	331 (9,0)	344 (9,0)
Tentativa de suicídio***			
Não	9 (6,2)	1.761 (47,9)	1.771 (46,3)
Sim	131 (89,7)	1.822 (49,5)	1.953 (51,0)
Toxicidade			
Alta/moderada/pouca	35 (24,0)	2.183 (59,3)	2.218 (58,0)
Extremamente tóxico	111 (76,0)	1.497 (40,7)	1.608 (42,0)
Via oral			
Não	7 (4,8)	1.121 (30,5)	1.128 (29,5)
Sim	139 (95,2)	2.559 (69,5)	2.698 (70,5)

*42 registros sem informação para essa variável; **57 registros sem informação para essa variável; ***102 registros sem informação para essa variável.

Agrotóxicos do grupo dos inibidores da colinesterase estavam envolvidos em 37,3% das intoxicações (IC 95% 35,8 - 38,8%), seguidos dos herbicidas (22,7%, IC 95% 21,4 – 24,0%) e dos inseticidas piretroides (18,6%, IC 95% 17,5 – 19,8%) (Tabela 2). Chumbinho (24,7%, IC 95% 23,5 – 26,1%); glifosato (12,5%, IC95% 11,6 – 13,6%) e deltametrina (6,1%, IC95% 5,4 – 6,9%) foram os agentes mais frequentes. O paraquat apresentou a maior letalidade (28,8%, IC 95% 21,8 – 37,0%). Entre os casos de óbito, em comparação ao controle, os agentes extremamente tóxicos, chumbinho, paraquat, glifosato e 2,4-D apresentaram a maior frequência.

Tabela 2**.** Principais agrotóxicos envolvidos nas intoxicações atendidas em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=4.186*)

Agrotóxicos	Toxicidade**	Casos (%)	Controle (%)	Total (%)
Inibidores da colinesterase				(n=1.561)
Chumbinho	I	54 (5,2)	982 (94,8)	1.036 (24,7)
Carbofurano	I	5 (6,6)	71 (93,4)	76 (1,8)
Metomil	III	0 (0,0)	62 (100,0)	62 (1,5)
Aldicarbe	I	1 (9,1)	10 (90,9)	11 (0,3)
Acefato	III	0 (0,0)	14 (100,0)	14 (0,3)
Herbicidas				(n=949)
Glifosato	IV	14 (2,7)	510 (97,3)	524 (12,5)
Paraquat	I	38 (28,8)	94 (71,2)	132 (3,2)
2,4-D	I	10 (11,2)	79 (88,8)	89 (2,1)
Piretroides				(n=779)
Deltametrina	III	0 (0,0)	256 (100,0)	256 (6,1)
Cipermetrina	II	0 (0,0)	114 (100,0)	114 (2,7)
Outros inseticidas				(n=489)
Fipronil	II	1 (1,0)	98 (99,0)	99 (2,4)
Imidacloprido	III	0 (0,0)	44 (100,0)	44 (1,1)
Outros				(n=408)

*Mais de um agrotóxico pode estar envolvido em cada caso de intoxicação; ** I: extremamente tóxico; II altamente tóxico; III moderadamente tóxico; IV pouco tóxico; 2,4-D: ácido diclorofenoxiacético.

Distúrbios gastrointestinais (vômitos, náuseas, diarreia e epigastralgia) foram os sintomas mais comuns nas intoxicações (24,2%, IC 95% 23,3 – 25,2%). Sintomas mais graves, como alteração do nível de consciência, hipotensão, coma, insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória, ocorreram em 5,3% (IC95% 4,9 – 5,8%) das intoxicações (Tabela 3). Os seguintes sinais e sintomas foram observados somente nos óbitos: rabdomiólise (n=4), síndrome da angústia respiratória aguda (n=3), sepse de origem bacteriana (n=2), abalo muscular (n=1), afasia (n=1), arreflexia (n=1), coagulação intravenosa disseminada (n=1), distúrbio hidroeletrolítico (n=1), enfisema subcutâneo (n=1), fibrilação ventricular (n=1) e síndrome compartimental (n=1).

Tabela 3. Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes intoxicados por agrotóxicos atendidos em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017.

Sinais/sintomas	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Vômitos	42 (4,2)	963 (95,8)	1.005 (12,3)
Náuseas	18 (2,8)	622 (97,2)	640 (7,9)
Sialorreia	48 (10,1)	425 (89,9)	473 (5,8)
Miose	45 (10,0)	405 (90,0)	450 (5,5)
Sudorese generalizada	36 (10,0)	325 (90,0)	361 (4,4)
Sonolência	16 (5,8)	258 (94,2)	274 (3,4)
Dispneia	15 (7,6)	182 (92,4)	197 (2,4)
Diarreia	11 (6,0)	171 (94,0)	182 (2,2)
Taquicardia	17 (9,4)	163 (90,6)	180 (2,2)
Epigastralgia	3 (2,0)	145 (98,0)	148 (1,8)
Alteração do nível de consciência	21 (17,4)	100 (82,6)	121 (1,5)
Bradicardia	23 (19,3)	96 (80,7)	119 (1,5)
Hipertensão	8 (7,7)	96 (92,3)	104 (1,3)
Hipotensão	34 (37,4)	57 (62,6)	91 (1,1)
Coma	32 (38,6)	51 (61,4)	83 (1,0)
Hiperemia	3 (3,6)	80 (96,4)	83 (1,0)
Confusão mental	9 (11,1)	72 (88,9)	81 (1,0)
Insuficiência respiratória	40 (49,4)	41 (50,6)	81 (1,0)
Parada cardiorrespiratória	35 (61,4)	22 (38,6)	57 (0,7)
Outros	291 (8,5)	3.125 (91,5)	3.416 (41,9)

*Cada ocorrência pode apresentar mais de um sinal/sintoma.

Idosos, homens, trabalhadores do setor agropecuário, tentativas de suicídio e agentes extremamente tóxicos aumentaram a chance de óbito após ajustes (Tabela 4). A multicolinearidade foi insignificante nas variáveis incluídas na análise ajustada (VIF < 10). Os valores de AIC (997,0) e de BIC (1.056,6) foram menores na análise ajustada em todas as variáveis em comparação às análises brutas (AIC = 1.077,9 – 1.244,0; BIC = 1.092,8 – 1.259,0), o que sugere consistência no modelo adotado. Observou-se maior probabilidade de morte entre os homens trabalhadores do setor agropecuário em tentativas de suicídio (Figura 1).

Tabela 4. Fatores associados à mortalidade das intoxicações por agrotóxicos atendidas em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=3.826).

Variáveis	Análise bruta		Análise ajustada	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Faixa etária (anos)				
0-19	1,00	<0,001	1,00	<0,001
20-39	2,45 (1,35-4,46)		1,06 (0,57-1,98)	
40-59	3,55 (1,95-6,45)		1,67 (0,90-3,11)	
≥60	8,13 (4,25-15,56)		4,94 (2,49-9,80)	
Sexo				
Feminino	1,00	0,015	1,00	0,008
Masculino	1,55 (1,09-2,22)		1,68 (1,15-2,46)	
Contexto ocupacional				
Outro/não trabalha	1,00	0,970	1,00	0,018
Setor agropecuário	0,99 (0,55-1,77)		2,20 (1,15-4,24)	
Tentativa de suicídio				
Não	1,00	<0,001	1,00	<0,001
Sim	14,08 (7,14-27,74)		13,27 (6,48-27,19)	
Toxicidade				
Alta/moderada/pouca	1,00	<0,001	1,00	<0,001
Extremamente tóxica	4,60 (3,13-6,75)		2,77 (1,84-4,16)	

OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%

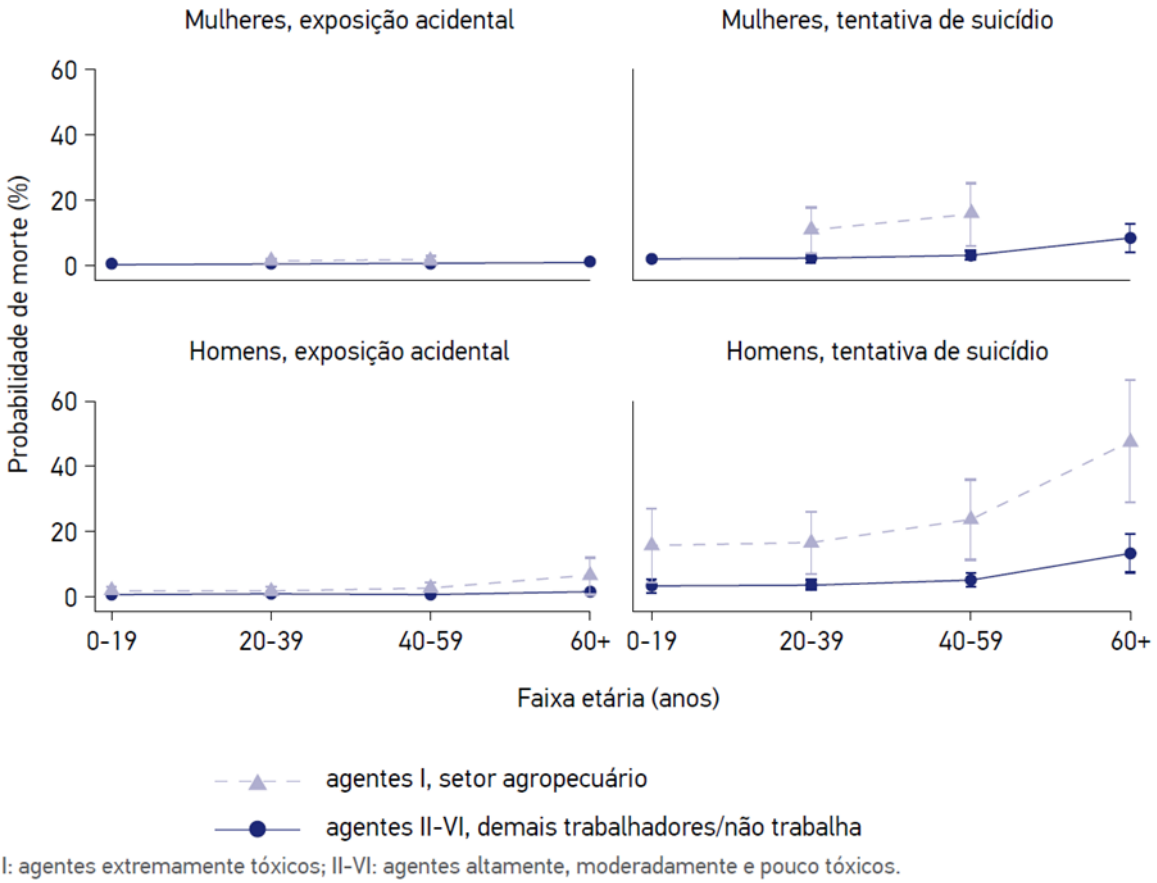


Figura 1. Probabilidade de morte relacionada a agrotóxicos, segundo sexo, contexto ocupacional e motivação de exposição.

DISCUSSÃO

Agrotóxicos causaram óbito em quatro de cada 100 pessoas atendidas por CIATox em 2017, por causa de intoxicações, com mais chances de morte em homens, idosos, trabalhadores do setor agropecuário, que tentaram suicídio e usaram produtos extremamente tóxicos.

A presente análise baseia-se em casos atendidos e registrados por CIATox, sobretudo em contexto de emergência, em que a prioridade é a orientação dos procedimentos a serem realizados ou o atendimento da intoxicação em si. Falhas no registro dos atendimentos podem ocorrer e representar viés de informação. É possível que os casos encaminhados aos CIATox sejam os de maior gravidade, provenientes de serviços de saúde, o que indica viés de seleção da amostra. Sub-representação de intoxicações crônicas e ocupacionais por agrotóxicos, cuja associação clínica é geralmente negligenciada, pode ter ocorrido na presente amostra[16,17]. A despeito disso, a avaliação dos dados provenientes desses atendimentos é uma ferramenta de vigilância sanitária bastante utilizada em diferentes contextos[18-20]. A presente pesquisa equivale ao primeiro esforço de analisar dados nacionais com o detalhamento clínico que os atendimentos dos CIATox possibilitam.

As intoxicações atendidas nos serviços de saúde têm notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de acordo com a Portaria do Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde (GM/MS) nº 204/2016. Esse sistema de notificação tem campo aberto para a substância, podendo haver variações ou erros na digitação que inviabilizam a mineração de dados do agente. Por meio de relatórios do SINAN, é possível saber o número nacional de intoxicações por determinado grupo de agentes, entretanto sem mais detalhes clínicos ou do princípio ativo envolvido. As intoxicações constantes do Datatox são provenientes dos CIATox que adotaram esse sistema para registro dos seus atendimentos e incluem também casos manejados fora de serviços de saúde. O acesso ao CIATox requer que a pessoa que necessita de assistência – profissional de saúde ou não – conheça o serviço e entre em contato de forma voluntária. Apesar de os CIATox serem gratuitos e terem funcionamento ininterrupto, os casos manejados por esses centros possivelmente têm representatividade limitada.

A toxicidade dos agrotóxicos baseou-se na classificação da Anvisa vigente à época das intoxicações[13]. A modificação de critérios pelo órgão realizada em 2019

considera na classe mais alta produtos que levam à morte em exposição aguda e retira aqueles que causam danos oculares, como cegueira, bem como irritações na pele, alergias, asma e dificuldades respiratórias[21]. Tal alteração reduz o número de produtos considerados extremamente tóxicos e os respectivos mecanismos de controle e avaliação, além de artificialmente indicar a segurança dos produtos[22]. A fragilização da regulação e a aprovação crescente de produtos de maior toxicidade aumentam os riscos para a população brasileira, sobretudo para os mais vulneráveis[23].

Verificou-se elevada mortalidade nas intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox brasileiros. A gravidade e a dificuldade de tratamento dessas intoxicações refletem em maior letalidade[24], especialmente quando provocadas por agentes extremamente tóxicos.

Maior risco de morte foi observado entre os homens, de modo semelhante ao estudo conduzido na Índia em 2007[25]. As ocupações com maior contato com agrotóxicos são exercidas em grande parte por homens[26,27], o que pode explicar maior exposição entre esses indivíduos. O impacto desses óbitos nessa população economicamente ativa deve também ser levado em conta. A chance de óbito – já ajustada pela idade e por demais fatores – foi também maior em idosos, o que é similar a pesquisas que constataram mais casos de suicídio em divorciados ou viúvos, moradores de municípios menores e nas áreas com uso intensivo de agrotóxico[26,27].

O suicídio apresentou a maior medida de associação na presente análise e revelou-se forte preditor do óbito nas intoxicações por agrotóxicos. Análise ecológica com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Brasil no período de 1996 a 2010 observou 4,2 vezes mais suicídios com agrotóxicos entre homens do que entre mulheres[28]. Em países em desenvolvimento, o uso de agrotóxicos em tentativas de suicídio tem elevada mortalidade[24], representando um terço dos números totais[29], e é mais frequente em países subdesenvolvidos[30] e por agentes de elevada toxicidade[32,32]. Além das perdas emocionais, esses óbitos causam impacto econômico por atingir principalmente a parcela mais produtiva da sociedade.

Alguns fatores como fracasso na produtividade, problemas financeiros, problemas emocionais, discussões domésticas e depressão se destacaram entre os gatilhos para tentativas de suicídio[33]. A exposição a agrotóxicos – muitos dos quais são comprovadamente neuro tóxicos – causa alterações comportamentais, distúrbios emocionais e afetivos e é causa suficiente para aumentar a ideação suicida[34]. A

facilidade de acesso aos agentes está associada às altas taxas de intoxicação e óbito, favorecendo tentativas de suicídio[23,24]. O banimento de agrotóxicos efetivamente previne o suicídio por esses produtos e também ocorrências causadas por exposições acidentais[3,28]. A retirada desses produtos, mesmo em países pobres, diminuiu as mortes por tentativa de suicídio, sem perda de produtividade agrícola ou econômica[32,35,36], e é recomendada em todo o mundo como medida simples, de baixo custo e efetiva para evitar o suicídio, sobretudo na população economicamente ativa[35]. Tais evidências robustas devem ser consideradas no Brasil para modificar o presente cenário.

Glifosato, ácido diclorofenoxiacético (2,4-D) e o paraquat estão entre os agrotóxicos mais comercializados e utilizados no Brasil[6,7] e foram responsáveis por elevado número de óbitos nesta investigação, refletindo o uso extensivo de herbicidas em monoculturas. O chumbinho – raticida ilegal à base de anticolinesterásicos carbamatos e organofosforados – também apresentou elevada letalidade nesta e em análises prévias[37,38]. Apesar da proibição da comercialização, possivelmente há facilidade de acesso, o que requer medidas efetivas de controle[32,36]. A venda de produtos clandestinos pode explicar a letalidade encontrada[37,39]. Políticas ambientais abrangentes, avaliação rigorosa de novos agrotóxicos e proibição de produtos de maior toxicidade reduziriam as intoxicações, as mortes evitáveis e os custos com tratamentos e sequelas sem atingir a produção de alimentos[32,35,36].

Ao analisarmos a frequência dos principais sinais e sintomas, há a ocorrência de sinais mais graves, como rabdomiólise, síndrome da angústia respiratória aguda, sepse e fibrilação ventricular, que requerem maiores cuidados em urgência e emergência e estão associados ao pior desfecho[40]. Na população idosa, esses efeitos representam pior prognóstico, em virtude de alterações cinéticas e dinâmicas de suas funções fisiológicas[41].

CONCLUSÃO

A cada 100 pessoas intoxicadas por agrotóxicos em 2017, quatro morreram. A letalidade é maior nas tentativas de suicídio, em homens, no setor agropecuário e por agrotóxicos extremamente tóxicos. Restrição do registro e banimento de agrotóxicos perigosos reduziriam as mortes decorrentes dessas intoxicações no país.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos seguintes CIATox a coleta de dados da pesquisa: Amazonas, Goiás, Campina Grande/PB, Ceará, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Espírito Santo, Campinas/SP, Ribeirão Preto/SP, São José do Rio Preto/SP, São Paulo/SP, Curitiba/PR, Londrina/PR e Santa Catarina.

REFERÊNCIAS

1. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. J Affect Disord 2017; 219: 93-104. https://doi. org/10.1016/j.jad.2017.05.002

2. Gunnell D, Knipe D, Chang SS, Pearson M, Konradsen F, Lee WJ, et al. Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. Lancet Glob Health 2017; 5(10): e1026-e37. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30299-1

3. Cha ES, Chang SS, Choi Y, Lee WJ. Trends in pesticide suicide in South Korea, 1983-2014. Epidemiol Psychiatr Sci 2020; 29: 1-9. https://doi.org/10.1017/ S2045796019000118

4. Wang A, Law R, Lyons R, Choudhary E, Wolkin A, Schier J. Assessing the public health impact of using poison center data for public health surveillance. Clin Toxicol (Phila) 2018; 56(7): 646-52. https://doi.org/1 0.1080/15563650.2017.1413194

5. Brett J, Wylie CE, Raubenheimer J, Isbister GK, Buckley NA. The relative lethal toxicity of pharmaceutical and illicit substances: A 16-year study of the

Greater Newcastle Hunter Area, Australia. Br J Clin Pharmacol 2019; 85(9): 2098-107. https://doi.org/10.1111/bcp.14019

6. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. IBAMA. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Brasília: IBAMA; 2019.

7. Pignati WA, Lima F, Lara SS, Correa MLM, Barbosa JR, Leão L, et al. Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. Ciênc Saúde Coletiva 2017; 22(10): 3281-93. https://doi. org/10.1590/1413-812320172210.17742017

8. Queiroz PR, Lima KC, Oliveira TC, Santos MMD, Jacob JF, Oliveira A. Notifiable Diseases Information System and human poisoning by pesticides in Brazil. Rev Bras Epidemiol 2019; 22: e190033. https://doi. org/10.1590/1980-549720190033

9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.678, de 2 de outubro de 2015. Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimento de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção as Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União 2015: 55-6.

10. Alves JM, Albino DBL, Resener MC, Zannin M, Savaris A, Wangenheim CG, et al., editores. Quality Evaluation of Poison Control Information Systems: A Case Study of the DATATOX System. In: IEEE 29th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS); 2016.

11. ABRACIT. DATATOX. Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações [Internet]. 2018 [acessado em 4 fev. 2020]. Disponível em: http://datatox.abracit. org.br

12. Galvao TF, Pereira MG. [Standardization of toxicological information in Brazil]. Ciênc Saúde Coletiva 2011; 16(8): 3633-4. http://dx.doi.org/10.1590/ S1413-81232011000900030

13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de Produtos. Agrotóxicos [Internet]. Brasil: ANVISA; 2019 [acessado em 27 jul. 2019]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos

14. Long JS, Freese J. Regression Models for Categorical Dependent Variables Using Stata. 3ª ed. College Station: Stata Press; 2014.

15. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity. Nova Jersey: Wiley; 1980.

16. Faria NMX, Fassa AG, Facchini LA. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. Ciênc Saúde Coletiva 2007; 12(1): 25-38. http://dx.doi. org/10.1590/S1413-81232007000100008

17. Oliveira-Silva JJ, Meyer A. O sistema de notificação das intoxicações: o fluxograma da joeira. In: Peres F, Moreira JC, editores. É veneno ou é remédio. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 317-26.

18. Bentur Y, Lurie Y, Cahana A, Bloom-Krasik A, Kovler N, Neuman G, et al. Poisoning in Israel: Annual Report of the Israel Poison Information Center, 2017. Isr Med Assoc J 2019; 21(3): 175-82.

19. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2018: 56(12): 1213-415. https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727

20. Perry L, Adams RD, Bennett AR, Lupton DJ, Jackson G, Good AM, et al. National toxicovigilance for pesticide exposures resulting in health care contact - An example from the UK's National Poisons Information Service. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52(5): 549-55. https://doi. org/10.3109/15563650.2014.908203

21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 294, de 29 de julho de 2019 - Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.

22. Moraes RF. Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória. 2019. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.12874.72645

23. Brasil. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. TD 2506 - Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória. Brasil: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2019.

24. Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, Fernando R, Hutchinson G, Isbister G, et al. Pesticide poisoning in the developing world--a minimum pesticides list. Lancet 2002; 360(9340): 1163-7. https://doi.org/10.1016/ s0140-6736(02)11204-9

25. Bose A, Sandal Sejbaek C, Suganthy P, Raghava V, Alex R, Muliyil J, et al. Self-harm and self-poisoning in southern India: choice of poisoning agents and treatment. Trop Med Int Health 2009; 14(7): 761-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02293.x

26. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs [Internet]. World Health Organization; 2019 [acessado em 4 fev. 2020]. Disponível em: https://www.who.int/gho/ publications/world_health_statistics/2019/en/

27. Hendges C, Schiller ADP, Manfrin J, Macedo EK, Jr., Goncalves AC, Jr., Stangarlin JR. Human intoxication by agrochemicals in the region of South Brazil between 1999 and 2014. J Environ Sci Health B 2019; 54(4): 219- 25. https://doi.org/10.1080/03601234.2018.1550300

28. Faria NM, Fassa AG, Meucci RD. Association between pesticide exposure and suicide rates in Brazil. Neurotoxicology 2014; 45: 355-62. https:// doi.org/10.1016/j.neuro.2014.05.003

29. World Health Organization. Safer Access to pesticides for suicide prevention. Experiences from community interventions. Genebra: World Health Organization; 2016.

30. World Health Organization. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns. Genebra: World Health Organization; 2016.

31. Swiderska A, Wisniewski M, Wiergowski M, Krakowiak A, Sein Anand J. Poisonings in Poland reported to the Polish National Health Fund in the years 2009-2011. BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19: 62. https://doi. org/10.1186/s40360-018-0254-x

32. Chowdhury FR, Dewan G, Verma VR, Knipe DW, Isha IT, Faiz MA, et al. Bans of WHO Class I Pesticides in Bangladesh-suicide prevention without hampering agricultural output. Int J Epidemiol 2018; 47(1): 175- 84. https://doi.org/10.1093/ije/dyx157

33. Eddleston M, Phillips MR. Self-poisoning with pesticides. BMJ 2004; 328(7430): 42-4. https://doi. org/10.1136/bmj.328.7430.42

34. Kori RK, Singh MK, Jain AK, Yadav RS. Neurochemical and Behavioral Dysfunctions in Pesticide Exposed Farm Workers: A Clinical Outcome. Indian J Clin Biochem 2018; 33(4): 372-81. https://doi.org/10.1007/s12291-018-0791-5

35. World Health Organization. Preventing suicide: a resource for pesticide registrars and regulators. Genebra: World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019.

36. Knipe DW, Chang SS, Dawson A, Eddleston M, Konradsen F, Metcalfe C, et al. Suicide prevention through means restriction: Impact of the 2008-2011 pesticide restrictions on suicide in Sri Lanka. PLoS One 2017; 12(3): e0172893. https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0172893

37. Cruz CC, Carvalho FN, Costa VÍB, Sarcinelli PN, Silva JJO, Martins TS, et al. Epidemiological profile of Aldicab poisoning registered by the Forensic Medical Institute in the State of Rio de Janeiro from 1998 to 2005. Cad Saúde Coletiva 2013; 21(1): 63-70. http:// dx.doi.org/10.1590/S1414-462X2013000100010

38. Nelson LS, Perrone J, DeRoos F, Stork C, Hoffman RS. Aldicarb poisoning by an illicit rodenticide imported into the United States: Tres Pasitos. J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39(5): 447-52. https://doi.org/10.1081/ clt-100105414

39. Medeiros MNC, Medeiros MC, Silva MBA. Acute anticholinesterase pesticide poisoning in Recife, Pernambuco State, Brazil, 2007-2010. Epidemiol Serv Saúde 2014; 23(3): 509-18. http://dx.doi.org/10.5123/ S1679-49742014000300013

40. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. Clin Toxicol (Phila) 2010; 48(7): 718-24. https://doi. org/10.3109/15563650.2010.488640

41. Kim YH, Lee JH, Cho KW, Lee DW, Kang MJ, Lee KY, et al. Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Pointof-Care Lactate Testing. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 119(6): 604-10. https://doi.org/10.1111/bcpt.12624

Recebido em: 26/09/2019
Revisado em: 12/12/2019
Aprovado em: 18/12/2019

Contribuição dos autores: Okuyama JHH, Galvão TF, Silva MT delinearam a pesquisa, analisaram e interpretaram os dados e elaboraram as versões preliminares do manuscrito. Componentes do Grupo Datatox coletaram os dados e revisaram de modo crítico o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final

a ser publicada e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, no sentido de garantir que as questões relacionadas à exatidão ou à integridade de qualquer parte da obra sejam devidamente investigadas e resolvidas.

4.2 Artigo 2 – Estimates of paracetamol poisoning in Brazil: analysis of official records from 1990s to 2020

O artigo “Estimativas de intoxicação por paracetamol no Brasil: análises dos registros oficiais das décadas de 1990 à 2020” refere-se à avaliação de informações de óbitos, hospitalizações e notificações de intoxicações por paracetamol registradas no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 1996 à 2020.

O artigo foi publicado em 08 de março de 2022 na Revista ***Frontiers in Pharmacology*** (Apêndice C) e foi formatado de acordo com as normas da revista, incluindo as referências bibliográficas.

https://doi.org/10.3389/fphar.2022.829547

Versão online: ISSN 1663-9812

Classificação WebQualis/Capes quadriênio 2013-2016: A1 (Farmácia).

Atividades complementares: Os dados preliminares foram submetidos como resumos e publicados em anais de Congressos Nacional e Internacional (Apêndices D, E e F)

Estimates of paracetamol poisoning in Brazil: analysis of official records from 1990s to 2020

Okuyama, JHH[1], Galvao, TF[2], Silva, MT[*1]

[1]Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, Brazil

[2]School of Pharmaceutica Sciences, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

*** Correspondence:**

Marcus Tolentino Silva

marcusts@gmail.com

Keywords: Paracetamol, Poisoning, Suicide, Acetaminophen, Admission.

Abstract

Objective: To assess the cases of paracetamol poisoning in Brazil.

Methods: Analysis of official records of deaths between 1996 and 2019 from the Brazil Mortality Information System (SIM), admissions between 2008 and 2020 from the Hospital Information System (SIH), and cases of poisoning between 2017 and 2020 in health services, reported to the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN). In SIM and SIH, records with ICD-10 were included: F55, T39, X40, X60, and Y10. In SINAN, commercial products containing paracetamol were identified. Records were stratified by age, sex, and intentionality. Mean and standard error were calculated for each stratum based on the annual data, by federation unit. Poisoning reports by 1,000,000 inhabitants were calculated from each state and compared to the national average.

Results: In total, 492 deaths, 5,666 hospital admissions, and 17,031 cases of paracetamol poisoning were recorded in the period. Deaths occurred mostly among adults (71.3%±3.0) and in suicide attempts (37.3%±2.7). Hospital admissions were more frequent in adults (69.7%±1.4), women (57.1%±2.5), and unintentional poisoning (80.2%±4.2). Poisoning reports was more also frequent among adults (71.4%±1.2), women (74.2%±0.6), and due to accidents (79.6%±1.8). The South and Southeast

regions of the country presented the highest frequencies in all outcomes, above the national average.

Conclusion: Paracetamol exposure is a concern for preventable poisonings, hospital admissions and deaths. More accurate data about paracetamol poisoning are required to support surveillance actions and the development of mechanisms to reduce poisoning, particularly related to adults, women and suicide attempts.

INTRODUCTION

Paracetamol is one of the most popular over-the-counter medicines worldwide. As a nonopioid analgesic and antipyretic agent, paracetamol is one of the best-selling drugs in Brazil (BRASIL, 2019a). It is commercially available as tablets or oral solutions, isolated or associated with other active ingredients (BRASIL, 2019b). It can be easily bought with or without a prescription, representing a common cause of accidental or intentional poison exposure (Park et al., 2015).

Reports of paracetamol poisoning are frequent and studied in several countries (Sheridan et al., 2017; Benlamkaddem et al., 2018; Parry et al., 2018). Drug abuse and self-medication for the treatment of chronic pain are associated with accidental poisoning (Ghanem et al., 2016). In cases of suicide attempts, the over-the-counter accessibility of paracetamol and high risk of hepatotoxicity, emergency interventions are frequently required (Stravitz and Lee, 2019).

Paracetamol is in the list of essential medicines and, in general, it is considered a safe drug (WHO, 2019b). However, acute liver injury is observed when used in doses above 10 g/day (Buckley et al., 1999) and, depending on nutritional or clinical conditions, lower doses can also cause hepatotoxicity (Kwan et al., 1995). The lowest acute dose capable of causing toxicity in adults is 7.5g and in children 150 mg/kg (Bizovi and Smilkstein, 2002). In cases of paracetamol overdose, the adverse effect observed is acute liver failure, the main cause of fulminant hepatitis. The mechanism of hepatotoxicity is associated with the production of N-acetyl-p-benzoquinone imine, glutathione depletion and liver cell necrosis (Miner and Kissinger, 1979).

Warnings or educational campaigns highlighting the inadequate uses of paracetamol proposed by regulatory bodies have been conducted to reduce poisoning rates in the United States (FDA, 2017). Although the risks of paracetamol are well known, estimates of paracetamol poisoning have been poorly investigated in Brazil.

The risk of this exposure does not seem to be lower in the country, as the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) warned in 2021 to the risk of drug-induced hepatitis after prolonged use or drug abuse in situations of indiscriminate use of paracetamol to relieve the adverse events of vaccines against COVID-19 (BRASIL, 2021).

This study aimed to identify and analyze paracetamol poisoning in Brazil.

METHODS

Study design

This is a descriptive retrospective study that used different information systems to obtain representative data about paracetamol poisoning in Brazil. Three database systems assessed: the Brazilian Mortality Information System (SIM), the Hospital Information System (SIH), and the Brazilian Notifiable Disease Surveillance System (SINAN). Table 1 summarizes the data collected from these three information systems.

Background

SIM was created by the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS) and implemented in Brazil in 1975 by the Ministry of Health. The system combines statistical information from death forms recorded at the municipal, state and federal levels of public health management. The death form is standardized, filled in by the physician and collected by the Municipal or State Health Department. It is a free file transfer protocol (FTP) system, and allows users to view files and join files from different periods as a historical series, combining them into the same file.

SIH processes hospital admission records from the Unified Health System (SUS) patients in Brazil. Each record has a Hospital Admission Authorization, allowing the payment of fixed amounts for hospital and medical procedures by the SUS. This system displays municipal and state data obtained from the Ministry of Health website by free FTP system.

SINAN receives data from disease investigations of compulsory reporting; its updating is mandatory at the municipal, state, and federal levels. Poisoning cases treated at health services involve compulsory reporting in Brazil, which must be made in SINAN system. Consolidated data can be freely accessed via DATASUS. The poisoning agent insertion in the system happens by free text, and up to three agents

under the trade name and three active ingredients can be provide, which may involve spelling mistakes.

Participants

This study assessed the cases of death from paracetamol poisoning between 1996 and 2019 from SIM under the codes of the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) as primary and secondary causes and probable circumstances of unnatural death, as follows: F55 (abuse of non-dependence-producing substances), T39 (poisoning by nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), X40 (accidental poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), X60 (intentional self-poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), and Y10 (poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics, undetermined intent); SUS admissions from 2008 to 2020 with primary and secondary diagnosis registered in SIH as F55, T39, X40, X60, and Y10, according to ICD-10; and cases of paracetamol poisoning between 2017 and 2020 reporting it as the toxic agent. The period defined was feasible considering data availability in FTP for each database system.

Variables

The primary outcomes were death (1996-2019), SUS admission (2008-2020), and poisonings treated and reported in health services (2017-2020). The independent variables were: age (in years: <6, 6-16, 17-64, ≥65) and sex (male, female). For a better understanding of the poisoning causes, they were classified as ‘unintentional’ (accidental, inadequate drug prescription, medication administration error, self-medication, drug abuse, and violence or homicide), ‘suicide attempt,’ and ‘not informed/ignored.’ The variable ‘state of residence’ was also assessed in SINAN poisoning reports.

Data source and measurement

Data were obtained from the repositories and compiled in a Microsoft Excel® spreadsheet.

Because the toxic agent information is manually inserted in the SINAN form, paracetamol poisoning was identified by searching all names and spelling variations

for paracetamol. We created a list of commercial presentations with paracetamol based on an inquiry in active and discontinued drug registries on the ANVISA[5] website for this purpose. This inquiry was performed in September 2019 in both expired drug registrations and registrations in force.

The reports of poisoning cases in the SINAN were grouped by state and calculated by the respective population official estimate according to Brazilian Institute of Geography and Statistics[6]. The rate of poisonings per million inhabitants for each state (federation unit) was calculated for 2017 to 2020.

Statistical analysis

We used the SIM, SIH and SINAN databases to address different hypothesis about paracetamol poisoning. We investigated whether there is a difference in terms of age, sex and causes for each outcome. For each stratum, we calculated the percentage for each group by year and calculate the mean and standard error of these percentages over each assessed year. We performed two-tailed analysis of variance (ANOVA) for independent samples to detect any difference in each stratum and considered an alpha level of 0.05 to assign statistical significance. The rate of poisoning per 1 million inhabitants was described by federation unit and compared to the national average. The state rate was also plotted in map. All analyzes were performed in Microsoft Excel®.

[5] (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas)
[6] (http://ibge.gov.br)

Table 1. Characteristics and strategies for the identification of paracetamol poisoning information in official databases.

	Mortality Information System	Hospital Information System	Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System
Study period	1996-2019	2008-2020	2017-2020
Origin of collected data	SUS IT Department (DATASUS) - SIM	DATASUS – SIH	DATASUS – SINAN
Website	https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10	https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/	https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/
National representativeness	Yes	Restricted to SUS	Yes
Estimates	All paracetamol-related deaths	All SUS paracetamol-related admissions	All paracetamol poisoning cases treated in health services
Definitions adopted	Data processed according to ICD-10: F55[1]; T39[2]; X40[3]; X60[4]; Y10[5].	Data processed according to ICD-10: F55[1]; T39[2]; X40[3]; X60[4]; Y10[5].	Circumstance of exposure/contamination: 02 (accidental); 05 (inadequate prescription); 06 (administration error); 07 (self-medication); 08 (abuse); 10 (suicide attempt); 12 (violence/homicide); 13 (other); 99 (ignored).
Causes	**Suicide:** X60[4] (ICD-10)	**Suicide**: X60[4] (ICD-10)	**Suicídio:** 10 (suicide attempt)
	Unintentional: F55[1]; T39[2]; X40[3]; Y10[5] (ICD-10)	**Unintentional:** F55[1]; T39[2]; X40[3]; Y10[5] (ICD-10)	**Unintentional:** 02 (accidental); 05 (inadequate prescription); 06 (administration error); 07 (self-medication); 08 (abuse); 12 (violence/homicide).
			Ignored/Other: 13 (other); 99 (ignored).

Notes: [1]Abuse of non-dependence-producing substances; [2]Poisoning by nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [3]Accidental poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [4]Intentional self-poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [5]Poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics, undetermined intent.

RESULTS

A total of 492 deaths from paracetamol poisoning were identified in Brazil between 1996 and 2019, of which 183 were cases of suicide and 123 were accidental deaths (p<0.004). Deaths were more frequent in the population over 17 years of age (p<0.001, Table 2).

From 2008 to 2020, 5,666 admissions to due to paracetamol poisoning occurred in SUS hospitals. Women, adults and unintentional reason were the most affected stratum (p<0.001, Table 2). Intentional use of paracetamol in suicide attempts represented 19,8% of admission in Brazilian public hospital (p<0.001, Table 2).

From 2017 to 2020, 515,539 poisoning cases were reported by Brazilian health services, of which 17,031 (3.3%) were paracetamol poisonings. Women and people aged between 17 and 64 years (p<0.001) were more frequently seen in poisoning cases (Table 2). Suicide attempts accounted 20.4% of the reports (p<0.001).

Table 2. Summary of paracetamol poisoning data obtained from different official records.

Variables	Mortality (1996-2019)		Admissions (2008-2020)		Poisoning reports (2017-2020)	
	Mean±SE	p-value	Mean±SE	p-value	Mean±SE	p-value
Age (years)		<0.001*		<0.001*		<0.001*
<6	7.3 ±1.6		12.6 ±0.9		6.2 ±0.8	
6-16	5.1 ±1.2		13.4 ±0.9		21.5 ±0.6	
17-64	71.1 ±3.0		69.7 ±1.4		71.4 ±1.2	
≥65	16.6 ±2.0		4.4 ±0.4		0.9 ±0.1	
Sex		0.611**		<0.001**		<0.001**
Men	50.9 ±2.5		42.9 ±2.5		25.8 ±0.6	
Women	49.1 ±2.5		57.1 ±2.5		74.2 ±0.6	
Cause of exposure		<0.004***		<0.001***		<0.001***
Suicide	37.3 ±2.7		19.8 ±4.2		20.4 ±1.8	
Unintentional	25.7 ±3.5		80.2 ±4.2		79.6 ±1.8	
Not reported/ ignored/other	37.0 ±3.1					

*p value from ANOVA for age; **p value from ANOVA for sex; and ***p value from ANOVA for cause.

In the whole country, it was reported 20.3 cases of paracetamol poisoning per million inhabitants in this period. Paracetamol poisoning reports were concentrated in the South and Southeast regions (Figure 1). The state of Espírito Santo (ES),

Southeast Region, had 2.3 times more cases than the national average (45.8 per million). In the South Region, the state of Paraná (PR) had 3.3 times more (67.2 per million) and Santa Catarina (SC), had 3.0 times more (61.6 per million) than the national average.

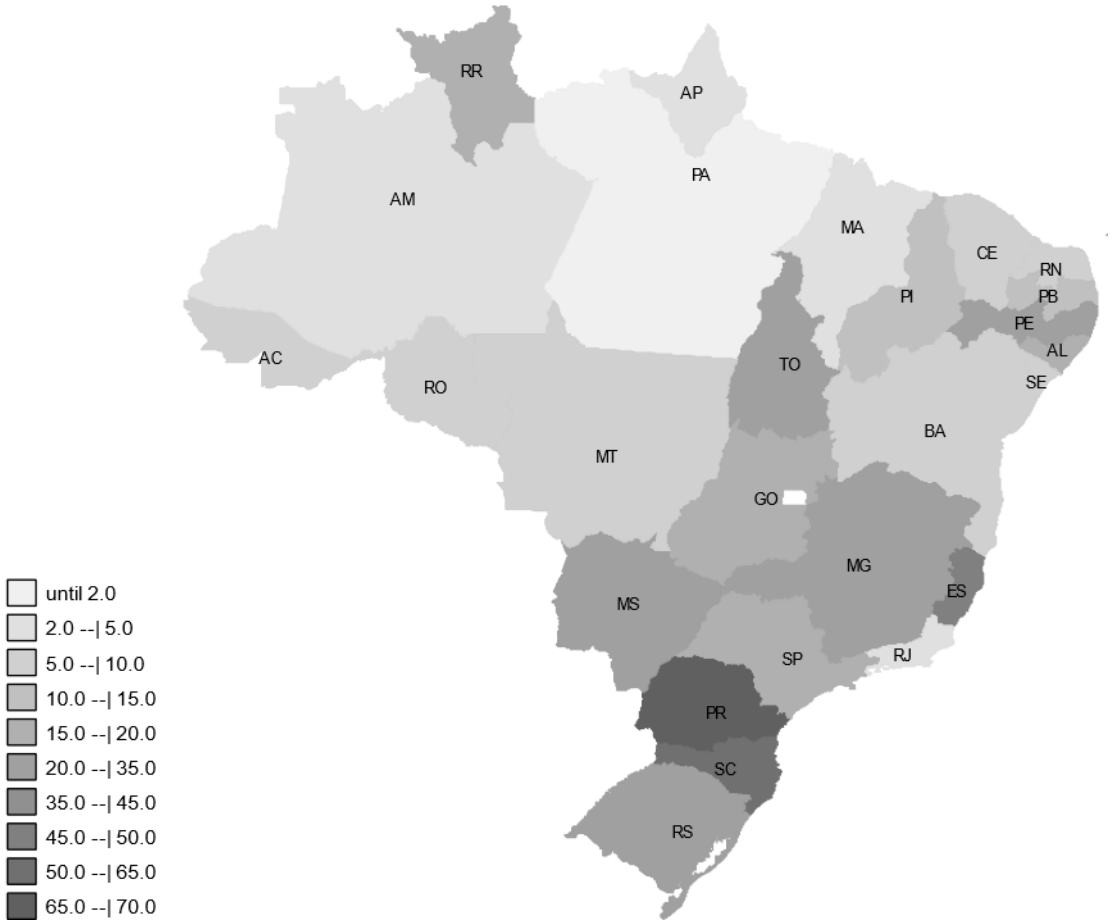


Figure 1. Distribution of paracetamol poisoning case per million inhabitants reported from 2017 a 2020 in Brazil.

DISCUSSION

In Brazil, paracetamol exposures leading to poisonings and hospital admissions were higher among women and adults. When compared to unintentional poisoning, deaths from paracetamol exposures due to suicide were significantly higher. This research represents the first effort to bring an overall assessment of the dimension of paracetamol exposure in Brazil.

Despite the completeness of present investigation, our results are limited by the quality of the records. Although the mortality system (SIM) includes all death in Brazil, we suspect that there is underreporting. The ICD-10 included probably refers to acute exposures and/or more severe cases, with better investigations. It is also possible that suicides are underestimated, due to life insurance and inheritance issues. Only hospitalizations funded by the SUS were included. Hospitalizations paid for by the patient or by private health insurance could not be included. Brazil has 270,880 general beds, of which 66% are available for the SUS (Noronha et al., 2020). On the other hand, the first urgent and emergency care, common in cases of intoxication, is virtually covered only by the SUS. Reports of poisoning treated in Brazilian health services – public or private – are mandatory and would include more serious cases requiring medical care, and lack representativeness of all poisoning cases. Non-standardization of the SINAN form in its toxic agent information field may lead to failed records and possible information bias. The retrospective design based on administrative databases also impacts the reliability of the findings. Poisoning data identification and analysis in official databases, similar to present effort, are widely used as a surveillance method in other countries (Nourjah et al., 2006; Gedeborg et al., 2017) and are considered valuable sources to assess the magnitude of the problem.

Deaths, hospital admissions, and poisoning reports due to paracetamol exposure were predominant among adults, a scenario that is similar to what was observed in Sweden in 2000-2013 (Gedeborg et al., 2017), Germany in 2007-2018 (Daly et al., 2020), England in 2004-2014 (Casey et al., 2020), and Algeria in 2010-2017 (restricted to one hospital) (Chefirat et al., 2020).

Paracetamol administration above the maximum recommended dose of 4g/day and chronic use for pain control are the main causes of poisoning among adults in the United States (Blieden et al., 2014). Therapeutic effects of paracetamol such as analgesia and antipyretics are considered safe and accepted (Bertolini et al., 2006),

which makes it possible to use it in a wide age range, from young children to elderly people, to control fever and pain (WHO, 2019b), preferable to non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), to avoid gastric irritation. It was considered a first-choice drug for pain control by the American Pain Society in conjunction with the American College of Physicians along with NSAIDs in pain control (Chou et al., 2007). Easy access, no prescription required, and self-medication favor poisoning. The use of paracetamol to control pain in osteoarthritis is known and often indicated due to its safety when compared to NSAIDs (Shah and Mehta, 2012). Chronic pain management in these conditions should use a combination of pharmacological and non-pharmacological treatments (physical and occupational therapies, behavioral and cognitive therapies, nutritional therapy, among others) (Borenstein et al., 2017), which can help patients live with chronic pain and avoid opioid dependence or drug poisoning (Kjartansdottir et al., 2012; Conaghan et al., 2019).

Regulatory agencies in setting with high rates of suicide attempts and suicide with paracetamol propose alternatives such as limitations to the amount sold over-the-counter, restricting sales to medical prescription, and changes in commercial packaging to mitigate the risks (Gunnell et al., 2000). In Brazil, drug combinations of paracetamol with opioid analgesics have special control, such as the compounds of paracetamol associated with tramadol and codeine (BRASIL, 1998). During the opioid overdose crisis, the U.S. Food and Drug Administration decreased the concentration of paracetamol in the commercial presentation of paracetamol and hydrocodone after a public consultation to reduce cases of paracetamol poisoning (Blieden et al., 2014).

Hospital admissions caused by paracetamol poisoning were more frequent among women in Brazil. In a multicenter study conducted in England from 2011 to 2014, women presented higher rates of paracetamol poisoning than men (Casey et al., 2020). Men had a higher death rate despite lower admissions than women due to higher doses of paracetamol. Mental health problems such as depression are more frequent in women (WHO, 2013) than men. Factors such as social context, failure to seek help for mental health issues, and skills and access to weapons between men and women (Möller-Leimkühler, 2003) explain the double rate of consummated suicide in men (WHO, 2019a), while the frequency of suicide attempts is higher in women (Canetto and Sakinofsky, 1998). Psychological and social factors and cultural characteristics also influence the means used in suicide attempts by men and women, which are more lethal in men (Varnik et al., 2011; Mergl et al., 2015).

Hospital admissions due to unintentional poisoning were more frequent than intentional exposure to paracetamol. On the other hand, when analyzing deaths, suicide attempts were more frequent. The indiscriminate use of medication to control pain increases unintentional poisoning, with simultaneous administration of two or more formulations with paracetamol (Larson et al., 2005). Poor knowledge of consumers about adverse events related to the drug may also increases risks and unintentional poisoning (Daifallah et al., 2021). In addition to the consumption of different compounds with acetaminophen, easy access without a prescription, and self-medication, the concomitant use with alcohol further damages the liver function and increases the risk of unintentional poisoning (Kane et al., 2012; Kjartansdottir et al., 2012; Hawton et al., 2019). In 2016, unintentional poisoning using different toxic agents caused 100,000 deaths worldwide (WHO, 2019c) and medicines were the main cause of admissions, mainly among adults (Yehya et al., 2020).

Paracetamol poisoning in Brazil was more concentrated in the South and Southeast regions. These regions have higher Human Development Index and per capita income (Organização das Nações Unidas, 2021). They also have more Poison Control Centers. These aspects culturally influence the number of reports in health services, recognition the importance of this condition and its mandatory reporting. In the American context, population characteristics – such as ethnicity, race, educational level, population with the largest number of children, and per capita income – influenced the number of toxic exposure reports in the Poison Control Centers (Litovitz et al., 2010). Differences in the accessibility and structure of services can also affect reporting rates and types (Laborde, 2004). Unlike the United States, Brazil has a public healthcare system, accessible to all Brazilians, despite its budgetary underfunding.

Given the consumption of paracetamol in the Brazilian population, further studies on paracetamol poisoning could assess data from all Poison Control Centers in Brazil such as performed for pesticides in 2017 (Okuyama et al., 2020) and the association of paracetamol with other drugs, such as codeine and tramadol, which are used to control moderate pain.

CONCLUSION

The results found in this study indicate that cases of paracetamol exposure are a reality in the Brazilian scenario and exposure are a concern for avoidable poisoning, hospital admission and deaths. The adult population was more affected by paracetamol leading to death, and was also the most frequent group in SUS admissions and healthcare services due to paracetamol poisoning in Brazil. Women and unintentional causes were more common in public hospital admissions and in poisoning treated in Brazilian healthcare services. Deaths were higher due to suicide. Estimates of paracetamol poisoning should be based on more accurate data that allows surveillance, monitoring and mechanisms to avoid cases of chronic exposure and suicide.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Okuyama JHH, Galvao TF, Silva MT designed the work, analyzed and interpreted the data, and drafted the manuscript.

FUNDING

None

REFERENCES

Benlamkaddem, S., Iken, I., Houari, N., Elbouazzaoui, A., Boukatta, B., Sbai, H., Achour, S., and Kanjaa, N. (2018). Paracetamol self-poisoning: when oral N-acetylcysteine saves life? a case report. *Pan Afr Med J* 29**,** 83. doi:10.11604/pamj.2018.29.83.10595

Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., and Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 12**,** 250-275. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250

Bizovi, K., and Smilkstein, M. (2002). “Acetaminophen,” in. Editor F.N. Goldfrank LR, and N Lewin. (New York, McGraw-Hill), 480-501. in Goldfrank’s Toxicologic Emergencies.

Blieden, M., Paramore, L.C., Shah, D., and Ben-Joseph, R. (2014). A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 7**,** 341-348. doi:10.1586/17512433.2014.904744

Borenstein, D.G., Hassett, A.L., and Pisetsky, D. (2017). Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clin Exp Rheumatol.* 107**,** 2-7.

Brasil (2019b). *"Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018", (ed.) C.D.R.D.M.D.M. (Cmed). (Brasília)* Agência Nacional de Vigilância Sanitária). http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2018/c24aacbf-4d0c-46a7-bb86-b92c170c83e1 (Accessed January 01, 2020).

Brasil (2019a). "*Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos , CMED". (Brasilia)*. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol (Accessed July 12, 2021).

Brasil (2021). *Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Informações Técnicas: ANVISA alerta para os riscos do uso indiscriminado de paracetamol*. ANVISA. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol (Accessed July 12, 2021).

Buckley, N.A., Whyte, I.M., O'connell, D.L., and Dawson, A.H. (1999). Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 37**,** 753-757. doi:10.1081/clt-100102452

Canetto, S.S., and Sakinofsky, I. (1998). The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat Behav* 28**,** 1-23.

Casey, D., Geulayov, G., Bale, E., Brand, F., Clements, C., Kapur, N., Ness, J., Patel, A., Waters, K., and Hawton, K. (2020). Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the

multicentre study of self-harm in England. *Journal of Affective Disorders* 276**,** 699-706.

Chefirat, B., Zergui, A., Rahmani, C., Belmessabih, M.N., and Rezk-Kallah, H. (2020). Acute paracetamol poisonings received at the Oran University Hospital. *Toxicology Reports* 7**,** 1172-1177. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006

Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross Jr, J.T., Shekelle, P., Owens, D.K., Physicians, C.E.a.S.O.T.a.C.O., and Panel*, T.a.C.O.P.a.P.S.L.B.P.G. (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of internal medicine* 147**,** 478-491. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006

Conaghan, P.G., Arden, N., Avouac, B., Migliore, A., and Rizzoli, R. (2019). Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging* 36**,** 7-14. doi:10.1007/s40266-019-00658-9

Daifallah, A., Jabr, R., Al-Tawil, F., Elkourdi, M., Salman, Z., Koni, A., Samara, A., Al-Jabi, S.W., and Zyoud, S.H. (2021). An assessment of parents' knowledge and awareness regarding paracetamol use in children: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Public Health* 21**,** 380. doi:10.1186/s12889-021-10432-5

Daly, C., Griffin, E., Mcmahon, E., Corcoran, P., Webb, R.T., Ashcroft, D.M., and Arensman, E. (2020). Paracetamol-related intentional drug overdose among young people: a national registry study of characteristics, incidence and trends, 2007–2018. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 56, 773-781. doi:10.1007/s00127-020-01981-y

FDA (2017). Acetaminophen Information [Online]. Maryland. Available: https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information (Accessed September 12, 2021).

Gedeborg, R., Svennblad, B., Holm, L., Sjogren, H., Bardage, C., Personne, M., Sjoberg, G., Feltelius, N., and Zethelius, B. (2017). Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26**,** 518-527. doi:10.1002/pds.4166

Ghanem, C.I., Perez, M.J., Manautou, J.E., and Mottino, A.D. (2016). Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological

action and toxicity. *Pharmacol Res* 109**,** 119-131. doi:10.1016/j.phrs.2016.02.020

Gunnell, D., Murray, V., and Hawton, K. (2000). Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav* 30**,** 313-326.

Hawton, K., Ferrey, A., Casey, D., Wells, C., Fuller, A., Bankhead, C., Clements, C., Ness, J., Gunnell, D., Kapur, N., and Geulayov, G. (2019). Relative toxicity of analgesics commonly used for intentional self-poisoning: A study of case fatality based on fatal and non-fatal overdoses. *J Affect Disord* 246**,** 814-819. doi:10.1016/j.jad.2019.01.002

Kane, A., Mitchell, S.J., Carroll, P.R., Matthews, S., and Hilmer, S.N. (2012). Characteristics of older and younger patients with suspected paracetamol toxicity. *Australas J Ageing* 2012/09/07 ed, (Melbourne).

Kjartansdottir, I., Bergmann, O.M., Arnadottir, R.S., and Bjornsson, E.S. (2012). Paracetamol intoxications: a retrospective population-based study in Iceland. *Scand J Gastroenterol* 47**,** 1344-1352. doi:10.3109/00365521.2012.703236

Kwan, D., Bartle, W.R., and Walker, S.E. (1995). Abnormal serum transaminases following therapeutic doses of acetaminophen in the absence of known risk factors. *Dig Dis Sci* 40**,** 1951-1955. doi:10.1007/bf02208663

Laborde, A. (2004). New roles for poison control centres in the developing countries. *Toxicology* 198**,** 2004/05/13 ed. (Ireland). doi:10.1016/j.tox.2004.02.002

Larson, A.M., Polson, J., Fontana, R.J., Davern, T.J., Lalani, E., Hynan, L.S., Reisch, J.S., Schiødt, F.V., Ostapowicz, G., Shakil, A.O., and Lee, W.M. (2005). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42**,** 1364-1372. doi:10.1016/0006-2952(79)90123-0

Litovitz, T., Benson, B.E., Youniss, J., and Metz, E. (2010). Determinants of U.S. poison center utilization. *Clin Toxicol (Phila)* 48**,** 449-457.

Mergl, R., Koburger, N., Heinrichs, K., Szekely, A., Toth, M.D., Coyne, J., Quintao, S., Arensman, E., Coffey, C., Maxwell, M., Varnik, A., Van Audenhove, C., Mcdaid, D., Sarchiapone, M., Schmidtke, A., Genz, A., Gusmao, R., and Hegerl, U. (2015). What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. *PLoS One* 10**,** e0129062. doi:10.1371/journal.pone.0129062

Miner, D.J., and Kissinger, P.T. (1979). Evidence for the involvement of N-acetyl-p-quinoneimine in acetaminophen metabolism. *Biochem Pharmacol* 28**,** 3285-3290. doi:10.1016/0006-2952(79)90123-0

Möller-Leimkühler, A.M. (2003). The gender gap in suicide and premature death or: why are men so vulnerable? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253**,** 1-8. doi:10.1007/s00406-003-0397-6

Noronha, K., Guedes, G.R., Turra, C.M., Andrade, M.V., Botega, L., Nogueira, D., Calazans, J.A., Carvalho, L., Servo, L., and Ferreira, M.F. (2020). The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios, *Cad Saude Publica* 36, e00115320. doi:10.1590/0102-311x00115320

Nourjah, P., Ahmad, S. R., Karwoski, C., and Willy, M. (2006). Estimates of acetaminophen (Paracetomal)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15**,** 398-405. doi:10.1002/pds.1191

Okuyama, J.H.H., Galvão, T.F., and Silva, M.T. (2020). Poisoning and associated factors to death from pesticides: case-control study, Brazil, 2017. *Rev Bras Epidemiol* 23**,** e200024. doi:10.1590/1980-549720200024

Organização das Nações Unidas (2021). *Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento Brasil.* Brasilia: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Available: https://www.br.undp.org/ [Accessed Jan 01, 2020).

Park, B.K., Dear, J.W., and Antoine, D.J. (2015). Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid* 2015.

Parry, M.J., Isoniemi, H., Koivusalo, A.M., and Hoppu, K. (2018). Increased acetaminophen related calls to Finnish PIC better reflect acetaminophen sales than serious poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 56**,** 209-215. doi:10.1080/15563650.2017.1359619

Shah, S., and Mehta, V. (2012). Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management. *Postgrad Med J* 88**,** 73-78. doi:10.1136/postgradmedj-2011-130291

Sheridan, D.C., Hendrickson, R.G., Lin, A.L., Fu, R., and Horowitz, B.Z. (2017). Adolescent Suicidal Ingestion: National Trends Over a Decade. *J Adolesc Health* 60**,** 191-195. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.09.012

Stravitz, R.T., and Lee, W.M. (2019). Acute liver failure. *Lancet* 394**,** 869-881. doi:10.1016/S0140-6736(19)31894-X

Varnik, A., Sisask, M., Varnik, P., Wu, J., Kolves, K., Arensman, E., Maxwell, M., Reisch, T., Gusmao, R., Van Audenhove, C., Scheerder, G., Van Der Feltz-Cornelis, C.M., Coffey, C., Kopp, M., Szekely, A., Roskar, S., and Hegerl, U. (2011). Drug suicide: a sex-equal cause of death in 16 European countries. *BMC Public Health* 11**,** 61. doi:10.1186/1471-2458-11-61

Who (2019a). *Suicide in the world: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/326948 (Accessed January 01,2019).

Who (2019b). *World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019*. Geneva: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1 (Accessed January 02, 2020).

Who (2013). *World Health Organization: Mental Health Action Plan 2013-2020.* Available at: https://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/en/ (Accessed January 01, 2020).

Who (2019c). *World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs*. Available at: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/ (Accessed January 01, 2020).

Yehya, A., Albals, D., Issa, R., and Fawadleh, A. (2020). Retrospective assessment of acute poisoning incidents by pharmaceutical agents in Jordan: Data from Pharmacy One™ Poison Call Center, 2014 to 2018—Part II. *Pharmacology Res. & Perspect.* 8**,** e00583. doi:10.1002/prp2.583

4.3 Artigo 3 – Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol

O artigo “Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol” contextualiza sobre a intoxicação do paracetamol, análise de interações medicamentosas graves, sistemas de informação e intervenções por profissionais de saúde.

Ele foi formatado de acordo com as normas do **Boletim Farmacoterapêutico** do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim), do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e publicado em 14 de dezembro de 2021. (Apêndice G).

https://doi.org/10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

Versão Impressa ISSN: 1413-9626

Versão *online* ISSN: 2763-7654

Classificação Webqualis/Capes quadriênio 2017-2020: C

Os dados preliminares foram utilizados em projeto de iniciação científica, resultando em resumo e artigo publicado (Apêndice H e I).

Título: – Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol.

Autores:
Julia Hiromi Hori Okuyama, Universidade de Sorocaba – orcid:0000-0002-5862-7928
Letícia Mariano Lagemann, Universidade de Sorocaba – orcid:0000-0001-5225-2865
Marcus Tolentino Silva, Universidade de Sorocaba – orcid:0000-0002-7186-9075

Introdução

A utilização do medicamento certo para as necessidades clínicas individuais, em doses e períodos corretos, ao menor custo individual e coletivo, segue os preceitos do uso racional de medicamentos[1]. Novos fármacos podem propiciar uma melhor sobrevida da população, desde que sejam eficazes, seguros e eficientes.

É comum observarmos uso simultâneo de dois ou mais medicamentos na população em geral[1]. Diferentes prescritores de distintas categorias e especialidade ignoram, por vezes, a existência do uso corrente de medicamentos, circunstanciado pela falta de um sistema de informação. Outro fator importante é a automedicação, já perpetuada de forma cultural na sociedade e que nem sempre é consequência do baixo poder aquisitivo ou da precariedade dos serviços de saúde. O uso irracional de medicamentos, principalmente daqueles de fácil aquisição e de venda livre ao público, é impulsionado pelo *marketing* farmacêutico. Tais elementos combinam-se e são independentes. Assim, tem-se observado o consumo exacerbado de medicamentos e a associação inoportuna entre eles e, consequentemente, o aumento de eventos indesejados como as intoxicações[2].

Evidências quanto à intoxicação por medicamentos são frequentes e o paracetamol figura como protagonista em muitos países[3]. Conhecer as características que favorecem esses desfechos, como a acessibilidade, o excesso de apresentações comerciais com paracetamol, a farmacologia, o perfil dos intoxicados (fatores de risco), o cenário atual e os tratamentos das intoxicações, são informações importantes para os profissionais da saúde e a população em geral. O presente artigo tem como objetivo discutir a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol.

Paracetamol: características, ação e metabolização

Reconhecido como um medicamento comum para o tratamento de dor e febre, o paracetamol teve sua composição química sintetizada por Morse em 1878[4] e foi utilizado clinicamente por von Mering em 1887[5], mas logo foi abandonado por uma suposta toxicidade. Sua utilização como analgésico ocorreu apenas na década de 1950, nos Estados Unidos, e foi amplamente disseminada na década de 1970 com melhores dados de segurança. Atualmente, o paracetamol é um dos medicamentos da classe dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no Brasil e no mundo[6,7]. Em 2018, o seu princípio ativo figurou entre as 20 apresentações mais comercializados no Brasil, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária[8].

Em comparação aos opiáceos, o paracetamol tem pouca ação analgésica no controle da dor intensa e tem limitado efeito respiratório. Apesar de estar associado a maior segurança gastrointestinal, seus efeitos em processos inflamatórios são incipientes quando comparados com os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)[9]. Por se tratar de um medicamento de venda livre, o paracetamol é muito utilizado nos casos de dores leves a moderadas e, também, como antipirético – principalmente em crianças e em gestantes[10]. O uso contínuo e exagerado se torna algo comum, por ser um medicamento de fácil acesso e de baixa percepção sobre sua toxicidade – que pode ser acentuada quando associada a outras substâncias[11,12]. Embora o paracetamol seja usado com segurança por milhões de pessoas a cada ano, doses elevadas resultam em efeitos adversos importantes[13].

Comercialmente, o paracetamol é disponível como agente único e, também, em combinações de doses fixas com outros fármacos. Apesar de ser amplamente estudado, o seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido. A absorção ocorre no trato gastrointestinal, maioritariamente no nível do intestino delgado. Do que foi absorvido, cerca de 90% são metabolizados através da conjugação com ácido glucurônico e sulfato em metabólitos não tóxicos excretados pelos rins. Os 10% restantes são oxidados pelo citocromo P-450, que forma o composto tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o qual é inativado por conjugação com glutationa. Em doses altas de paracetamol, as reservas de glutationa se esgotam e ocorre o acúmulo do NAPQI, que se liga a macromoléculas vitais do fígado, levando à hepatotoxicidade[14].

As evidências sobre os efeitos da interação medicamentosa do paracetamol com outros fármacos são de baixa qualidade, já que ensaios clínicos randomizados com essa finalidade são escassos[14]. Atualmente, a polifarmácia é comum e o risco de interação deve ser considerado, já que o medicamento é frequentemente utilizado em todas as faixas etárias. Na maior parte das vezes, os mecanismos de interação alteram a farmacocinética do paracetamol, seja na absorção pela modificação do esvaziamento gástrico, ou na competição da metabolização hepática feita pelo citocromo P-450, que muda a concentração plasmática do metabólito NAPQI[14].

Intoxicações relacionadas ao paracetamol

O paracetamol foi aprovado para uso clínico na década de 1950, mas as preocupações referentes à sua segurança só se intensificaram na década de 1980 quando, mundialmente, o consumo do medicamento ultrapassou o do ácido acetilsalicílico[15]. Conforme o aumento no consumo, notificações relacionadas a hepatotoxicidade e à insuficiência hepática aumentaram nos Estados Unidos, no Reino Unido e em vários outros países[16,17,18].

Os casos de intoxicação podem ser classificados como intencionais ou não intencionais. Os casos intencionais relacionam-se ao uso acima da posologia aprovada pelos órgãos regulatórios, usualmente em dose única, que é facilitada pelo seu acesso e baixo custo. Os casos de intoxicação não intencional ocorrem em adultos e crianças, e correspondem aos usos de forma indevida, em doses inadequadas por período prolongado. Isto ocorre por falta de informação sobre o medicamento ou ainda por prescrição inapropriada.

Altas concentrações plasmáticas do paracetamol são observadas na associação com analgésicos opiáceos, devido ao efeito narcótico de retardar o esvaziamento gástrico[19]. Estudo que analisou o controle da dor com paracetamol e ibuprofeno no pré-operatório de amigdalectomia e adição de tramadol no pós-operatório observou a duração analgésica prolongada[20].

Relatos sobre toxicidade a partir da indução enzimática do citocromo P-450 pelo uso concomitante de álcool, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e zidovudina com o paracetamol são controversos[14]. Mas os casos de hepatotoxicidade são evidenciados em uso de doses não terapêuticas e em casos de intencionalidade[21].

Assim, recomenda-se prudência no uso concomitante por falta de evidências quanto à dose segura no contexto do uso crônico de álcool[22].

Sistemas de informação e intoxicações associadas a interações medicamentosas graves no Brasil.

Os sistemas de informação contendo casos de intoxicação pelo uso de medicamentos, no Brasil ainda são deficitários em qualidade, confiabilidade e disponibilidade para uma adequada vigilância sanitária e epidemiológica. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é provido por notificações de doenças, agravos e intoxicações de notificação obrigatória pelos profissionais da saúde. Os registros de notificação em campos abertos e sem padronização no SINAN permitem erros e dificultam uma correta interpretação dos dados[23]. Para uma melhor análise de estimativas sobre intoxicações, os registros necessitam ser recodificados nos bancos, caso a caso, para uma correta identificação dos agentes químicos envolvidos e categorização por classes ou grupos farmacológicos, em casos de medicamentos. Uma classificação mais adequada, como o uso da Denominação Comum Brasileira[24] é imprescindível, por utilizar o nome genérico, de uso público e reconhecido cientificamente. A seguir, apresentamos uma investigação baseada nos casos de intoxicação por paracetamol disponíveis no SINAN, com o intuito de mapear as interações medicamentosas graves[25].

No Brasil, de acordo com os registros do SINAN de 2017, ocorreram 3.831 intoxicações com paracetamol. Destas, foi possível identificar 763 associações com outros medicamentos. Após limpeza e recodificação do banco, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*, a gravidade das possíveis interações foi analisada de acordo com o *Micromedex*®. Houve maior prevalência de interações medicamentosas graves na população entre 18-36 anos (54%), mulheres (77%) e nas regiões Sul e Centro-Oeste (10%)[25]. Estas intoxicações parecem ser mais frequentes no último trimestre do ano (outubro, novembro e dezembro, em comparação aos demais meses, com 2,9 casos/dia) e nos dias de semana (segunda a sexta-feira, em comparação aos sábados e domingos, com 2,3 casos/dia). A cada dez intoxicações por paracetamol registrados no SINAN, uma envolveu interação medicamentosa grave. Tais interações aumentaram conforme o aumento da idade e tentativas de suicídio. Observou-se também que as interações medicamentos graves ocorreram

2,56 vezes mais quando a associação envolveu analgésicos e 4,04 vezes mais na presença de AINEs (Figura 1).

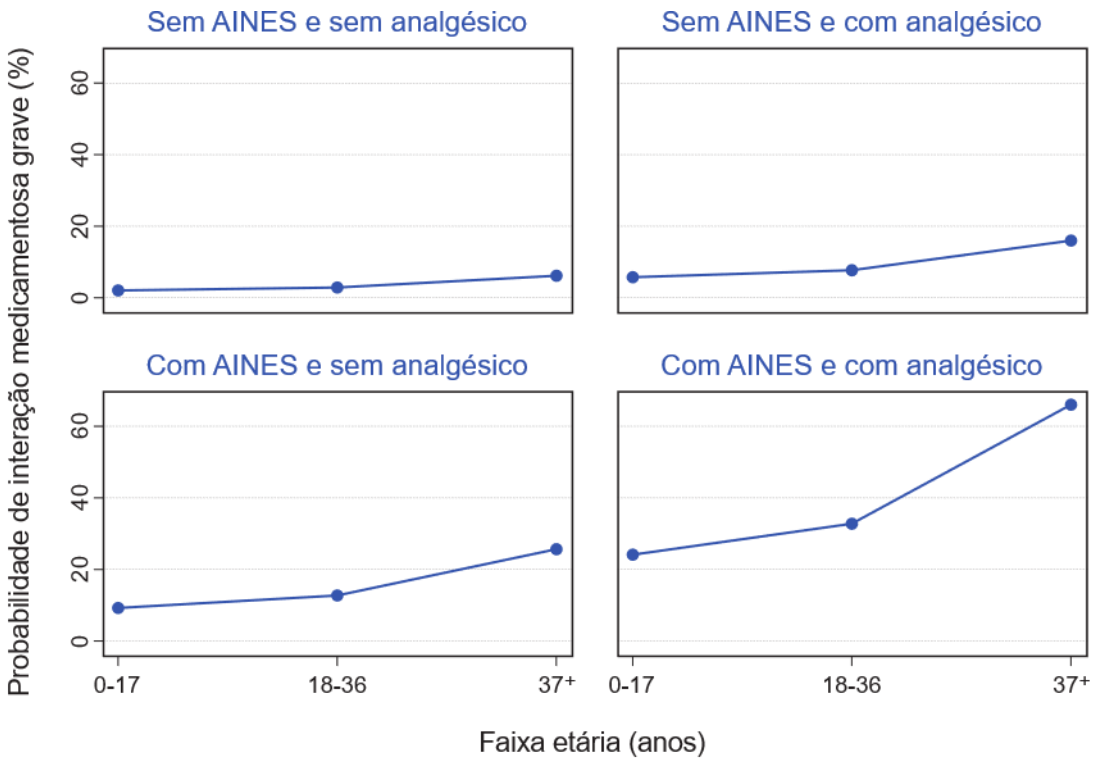


Figura 1. Probabilidade de interação medicamentosa grave entre usuários de analgésicos e anti-inf amatórios não esteroidais, de acordo com a faixa etária. Fonte: elaborado pelos autores conforme análise dos registros do SINAN de 2017[25]. AINEs: anti-inf amatórios não esteroidais.

Papel dos profissionais da saúde na prevenção e tratamento da intoxicação por paracetamol

A disponibilidade de medicamentos de venda livre, os isentos de prescrição ou também conhecidos como *"over-the-counter"*, facilita a automedicação e o aumento de intoxicações. O monitoramento, a orientação por profissionais da saúde e o rápido reconhecimento da intoxicação são importantes nas intervenções para o tratamento da overdose de paracetamol.

O nomograma de Rumack-Matthew de tratamento para intoxicação por paracetamol[26] foi estabelecido conforme a concentração sérica sobre o tempo de ingestão e é utilizado em alguns países (Figura 2). Os países que não seguem esta classificação definem os casos como ingestão aguda e o tratamento com n-

acetilcisteína é iniciado[27]. O tratamento atual preconizado na intoxicação por paracetamol é o uso de carvão ativado dentro de uma a duas horas após a ingestão para reduzir a absorção de paracetamol e a administração de n-acetilcisteína intravenosa ou oral[3]. O monitoramento da intoxicação por paracetamol é aconselhado a partir de exames laboratoriais. O tratamento com n-acetilcisteína é eficaz na proteção hepática, quando realizado dentro de oito a dez horas após a ingestão[26].

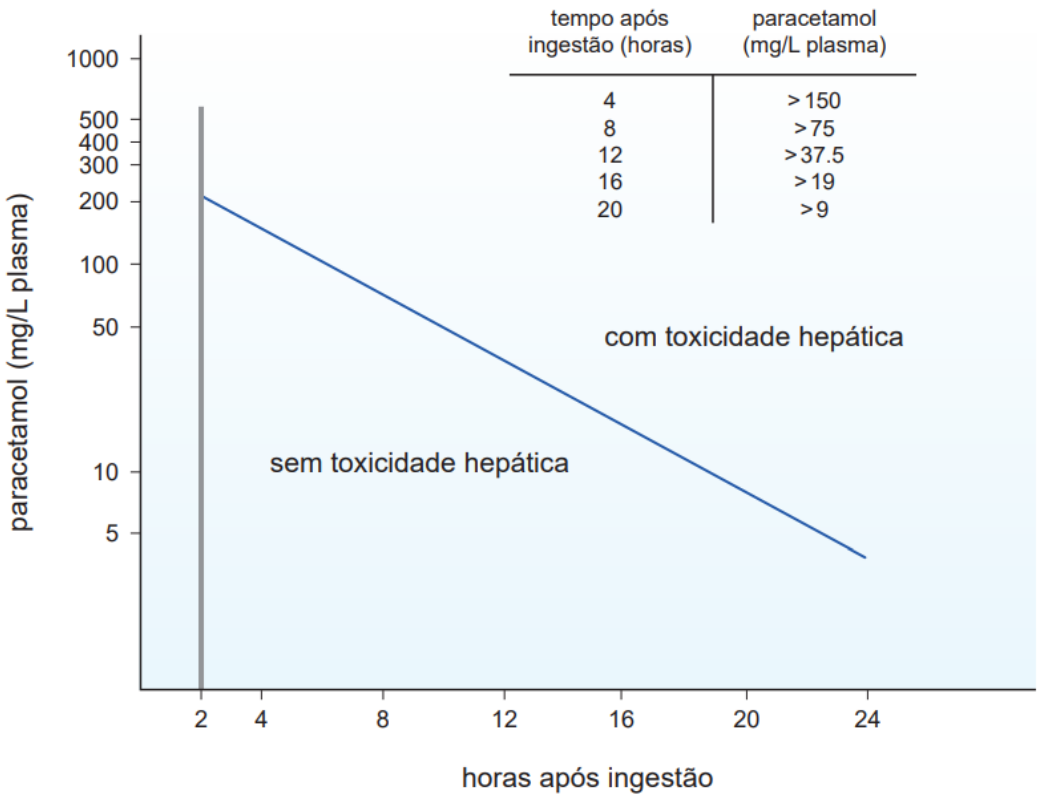


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew para intoxicação por paracetamol (adaptado pelos autores para a língua portuguesa)[28].

A disponibilidade dos antídotos para administração rápida é fundamental para a recuperação em casos de intoxicação por paracetamol. A *Food and Drug Administration* recomenda a n-acetilcisteína intravenosa (IV), em doses iniciais de 150 mg/kg durante 60 minutos, seguidas de duas doses de manutenção. Uma segunda dose de 50 mg/kg, infundida em quatro horas, seguida por uma terceira dose de 100 mg/kg, em 16 horas[29]. No Brasil, a n-acetilcisteína injetável é disponível apenas na dosagem de 100mg/ml, em ampola de 3 mL, apresentação com dosagem muito baixa para o tratamento de intoxicação[30], se observadas as doses acima citadas. A

disponibilidade de uma única apresentação e a necessidade de grande quantidade em estoque desfavorecem um tratamento adequado em unidades de urgência.

Considerações finais

Aliado à facilidade de aquisição, o paracetamol é utilizado em todas as faixas de idade, conforme preconizado em bula. Este fato dificulta o monitoramento e as perspectivas de uma regulação mais rígida quanto ao consumo indevido. Apesar de ser um fármaco descoberto na década de 1950, seus mecanismos de interação ainda não foram totalmente elucidados. Interações graves, resultantes de uma possível interferência do esvaziamento gástrico ou modificações nos parâmetros farmacocinéticos na presença de outros medicamentos, são pouco evidenciadas ou demonstradas em estudos robustos. Além das reações adversas clássicas a respeito dos riscos hepáticos do paracetamol, há necessidade de mais informações quanto ao malefício em uso associado com outros medicamentos e de forma prolongada.

Notificações quanto à intoxicação pelo paracetamol são investigadas em todo o mundo, e esses registros costumam ser mais graves nos casos intencionais do que naqueles não intencionais. Para a implantação de regulamentações pertinentes e vigilância quanto a reações adversas ao paracetamol, torna-se necessário estabelecer sistemas com padronização para o preenchimento das informações. Isto permitiria uma análise com maior qualidade e evitaria o retrabalho de recodificação, assim como resultados mais fidedignos, robustos e, consequentemente, conclusões mais bem fundamentadas.

Na análise dos casos de intoxicação por paracetamol registrados no SINAN, em 2017, observou-se que uma em dez intoxicações com paracetamol era de interações graves. O risco foi maior com o passar da idade e nos usuários concomitantes de analgésicos e AINEs. Além da rápida identificação por parte dos profissionais quanto a reações adversas provocadas por essas interações, a notificação da intoxicação, assim como a disponibilidade de formulações em concentrações adequadas para o uso imediato da n-acetilcisteína, são estratégias essenciais para a recuperação do paciente intoxicado.

Referências

1. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? Ciência & Saúde Coletiva. 2008; 13:733-6.

2. Aquino DSd, Barros JACd, Silva MDPd. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. Ciência & Saúde Coletiva. 2010; 15:2533-8.

3. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2: Cd003328.

4. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1878;11(1):232-3.

5. Von Mering J. Beitrage zur Kenntniss der antipyretica. Ther Monatsch. 1893; 7:577-87.

6. WHO. World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 [Disponível em: https://apps.who.int/iris/ bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU2019.06-eng.pdf?ua=1, accessed 02/01/2020.

7. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1231-45.

8. BRASIL. ANVISA – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. Brasilia, 2019.

9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS drug reviews. 2006;12(3-4):250-75.

10. Tatiana Paschoalette Rodrigues B, Jhonattas Alexandre Barbosa F, Marta Maria de França F, Matheus Eugênio de Sousa L, Teresa Maria de Jesus Ponte C. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. Revinter. 2017;10(3):134-54.

11. Paracetamol: Patients are not sufficiently aware of the harms. Prescrire Int. 2019;28(208):249-50.

12. Pinto N, Araujo da Silva G, Santos E, Brito N. Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. FACIDER Revista Científica. 2015; 7:1-20.

13. Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, Zhu M, Michaels NL, Funk AR, et al. Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United

States poison control centers, 2000-2018. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(9):1011-21.

14. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. Am J Ther. 2005;12(1):56-66.

15. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45(2):117-21.

16. Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. J Affect Disord. 2020; 276:699-706.

17. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, Macdonald E, Yao Z, Finkelstein Y. Trends of intentional drug overdose among youth: a population-based cohort study. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(7):711-5.

18. Spyres MB, Farrugia LA, Kang AM, Aldy K, Calello DP, Campleman SL, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry-the 2019 Annual Report. J Med Toxicol. 2020;16(4):361-87.

19. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. Br J Clin Pharmacol. 1975;2(6):509-13.

20. Hannam JA, Anderson BJ, Potts A. Acetaminophen, ibuprofen, and tramadol analgesic interactions after adenotonsillectomy. Paediatr Anaesth. 2018;28(10):841-51.

21. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137(12):947-54.

22. Tanaka E, Yamazaki K, Misawa S. Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in nonalcoholic and alcoholic subjects. J Clin Pharm Ther. 2000;25(5):325-32.

23. Gandolfi E, Andrade Mda G. [Drug-related toxic events in the state of São Paulo, Brazil]. Rev Saude Publica. 2006;40(6):1056-64.

24. Ministério da Saúde – Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária,

estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos, e dá outras providências.

25. Lagemann L. M, Okuyama, J. H. H.; Silva, M. T. Análise das interações medicamentosas graves nas intoxicações por paracetamol no Brasil. IV MEETING NACIONAL FARMÁCIA CLÍNICA; Mato Grosso do Sul. 2020. p. 20.

26. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics. 1975;55(6):871-6.

27. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. Br J Clin Pharmacol. 2001; 51(1):87-91.

28. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. Neth J Med. 2014; 72(5):251-7.

29. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(2):91-8.

30. Galvão TF, Bucaretchi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antidotes and medicines used to treat poisoning in Brazil: needs, availability and opportunities. Cad Saude Publica. 2013;29 (Suprl. 1): S167-77.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A condução deste estudo em avaliar a frequência e os riscos associados às intoxicações por paracetamol e agrotóxicos no Brasil foi um desafio. Primeiramente pela perda do acesso ao Datatox e necessidade de recondução para outras plataformas e sistemas de informações para obter dados de intoxicação de medicamento e outros agentes. Em 2020 tivemos a manifestação do Covid-19 no Brasil que mudou totalmente a rotina de todos os brasileiros, inclusive a minha. Impossibilitou ir à Universidade de Sorocaba para reuniões e atividades curriculares do doutorado. Além da criação de novas rotinas familiares e trabalho, reformulamos a forma de gerenciamento e escolha de novos rumos para a coleta de dados sobre intoxicação. Ao final, os dois terços do doutorado ocorreram no meio da pandemia e apesar das mudanças ocorridas, conseguimos cumprir os objetivos delineados.

Na análise dos dados de intoxicações com agrotóxicos no Brasil, os homens adultos foram mais acometidos que as mulheres, e os casos de exposição são preocupantes por acometer a população ativa. O setor agropecuário justifica o alto consumo de agrotóxicos para o aumento da produção agrícola, matriz econômica do país. Mas esse uso intensivo influencia de forma negativa aumentando as intoxicações por agrotóxicos. Em nosso estudo, agrotóxicos classificados como extremamente tóxicos aparecem como principais agentes envolvidos nas intoxicações intencionais como não intencionais. O uso adequado baseado em evidências com a proibição dos agrotóxicos extremamente tóxicos, demonstraram ser eficazes em diminuir as intoxicações sem afetar a produtividade. Outras intoxicações poderiam ser evitadas com fiscalização sobre o comércio clandestino do “chumbinho”. Produto este que demonstrou um risco maior de morte em intoxicações intencionais como não intencionais.

O que observamos no cenário brasileiro sobre a esfera da regulamentação e uso de agrotóxicos, é o jogo de forças entre apoiadores ao uso crescente de agrotóxicos representados pelo setor produtivo e indústrias de agrotóxicos e opositores representados pelos órgãos da sociedade civil, trabalhista e meio ambiente. A construção de estimativas sobre intoxicação ao agrotóxico é primordial para nortear a regulação e tentar equilibrar de forma justa a atividade agronômica, saúde pública e meio ambiente no Brasil. Para isso seriam necessários dados epidemiológicos que possam ajudar nas discussões. Entretanto, existem dificuldades

em construir tais estimativas, visto que o acesso às informações é trabalhoso e difícil. O presente estudo sobre intoxicações aos agrotóxicos trouxe informações preocupantes quanto ao cenário atual e alerta para a necessidade de vigilância pós comercialização no país, como prioridade para a segurança das pessoas que manuseiam diretamente o produto, bem como de toda população que pode ser afetada de forma indireta. Sem dados específicos devidamente fundamentada em dados legais e transparentes, torna-se difícil a orientação em conduzir o uso correto e seguro.

Outro resultado importante demonstrado nesta tese, são as taxas de intoxicação ao paracetamol no Brasil. Como já bem conhecido em outros países que possuem estimativas de casos de exposição ao medicamento, essa foi a primeira tentativa em conhecer o panorama brasileiro sobre intoxicação com paracetamol. O alto consumo do medicamento no Brasil foi mantido nos últimos anos, como comprovam os relatórios de comercialização de medicamentos do país. As intoxicações ocorrem em razão da facilidade de acesso em farmácias e drogarias, viabilizada pela classificação como MIP, pouco conhecimento da população sobre os eventos adversos em casos de uso não preconizado em bula e comercialização crescente de doses altas em embalagens comerciais que facilmente ultrapassam 10g/dia de paracetamol, dose conhecida como provocar intoxicação aguda.

A fiscalização de propagandas de medicamentos deve ser priorizada pois dependendo da forma como é construída, permite interpretação equivocada quanto à segurança e inexistência de ocorrência de eventos adversos. Incentivo em informações quanto ao uso correto e armazenamento de medicamentos pelos profissionais farmacêuticos devem ser prioridades no cenário brasileiro. Por desconhecimento dos usuários, os casos de intoxicação com medicamentos podem ocorrer ao invés de serem evitados.

O paracetamol é um medicamento seguro e necessário no tratamento da dor e febre em uma ampla faixa de idade. A farmacovigilância contínua deve ser prioridade para acompanhar a sua utilização em diferentes cenários. Como ocorre com outros países que já apresentam estimativas sobre intoxicação ao medicamento, o Brasil carece de informações elaboradas para conduzir a vigilância dos medicamentos e principalmente os de fácil aquisição. Apesar das limitações do nosso estudo em obter informações em diferentes bancos de dados em períodos diferentes, pesquisas internacionais que utilizaram a mesma metodologia são reconhecidas

internacionalmente e utilizados para a vigilância pós comercialização dos medicamentos bem como orientar políticas públicas.

Em nosso estudo, as mulheres e a população jovem foram os mais afetados em intoxicações ao paracetamol, principalmente em situações de exposição intencional. Os números de óbito em exposições intencionais foram significativos e poderiam ser evitados. Priorizar ações em diminuição dessas intoxicações deveriam ser articuladas e estruturadas por entidades representativas da sociedade, ciência e governamentais. Ações de monitoramento e controle devem ser implementadas em produtos e agentes que levam a uma intoxicação grave. Para tal, estimativas quanto às intoxicações são necessários. O modelo americano de relatórios anuais sobre intoxicação é possível por possuírem um sistema, o NPDS, que armazena em tempo real as informações dos atendimentos realizados nos 55 centros de informação toxicológica nos Estados Unidos.

Nessa pesquisa, para realizar as análises de dois agentes foi necessário conhecer os diferentes sistemas de informação e banco de dados existentes no Brasil. Os sistemas SIM, SIH e SINAN são de acesso livre, mas têm limitações em adquirir informações mais detalhadas de casos de intoxicações. Os campos abertos de inclusão de agentes do SINAN poderiam ser direcionados a um preenchimento padronizado de acordo com o agente em questão. Apesar das limitações do SINAN, devemos considerar que as informações constantes neste sistema, por ser de notificação compulsória, representam o contexto brasileiro. Portanto, sugere-se melhorias no preenchimento com padronização em campos abertos e permissão da inclusão direta do preenchimento em sistemas como a do SIM ou SIH, com compartilhamento em microcomputadores que facilitam e evitam o retrabalho da recodificação. Por outro lado, o Datatox, sistema destinado a armazenar os casos de atendimentos de intoxicação dos CIATox do país é de acesso restrito. O acesso ao SINITOX é livre, mas o compartilhamento de informações dos CIATox não é obrigatório, e assim apresenta limitações para elaboração de estimativas.

Sugere-se que haja uma consolidação de informações de todos os CIATox do Brasil em um único sistema, de forma compulsória, para o gerenciamento dos dados e possibilidade de geração de relatórios epidemiológicos continuamente. O conhecimento destas informações permitiria analisar o impacto destes agentes na população brasileira e base para criação de alertas e criação de medidas de uso adequado ou até mesmo de restrição. Isto permitiria mapear as faixas populacionais

mais afetadas bem como a sua localização, rastreabilidade dos produtos envolvidos e estabelecer regras quanto ao uso seguro.

Espera-se que as informações encontradas nessa tese sejam úteis e possam ser utilizadas para novas pesquisas e mudanças na vigilância da saúde da população brasileira.

REFERÊNCIAS

AAPCC. National Poison Data System (NPDS) - American Association of Poison Control Centers. Arlington, 2021. Disponível em: https://www.aapcc.org/national-poison-data-system. Acesso em: 31 out. 2021.

ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Florianópolis, SC, 2018. Disponível em: https://abracit.org.br/wp. Acesso em: 20 nov. 2018.

ABRACIT. Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Centros - CIATox. Florianópolis, 2022. Disponível em: https://abracit.org.br/centros#lista-dos-centros. Acesso em: 19 mar. 2022.

AQUINO, D. S. D. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro**,** v. 13, p. 733-736, 2008. ISSN 1413-8123. DOI 10.1590/S1413-81232008000700023.

AZEVEDO, J. L. S. **A importância dos centros de informação e assistência toxicológica e sua contribuição na minimização dos agravos à saúde e ao meio ambiente no Brasil**. 2006. Centro de Desenvolvimento Sustentável, Universidade de Brasília, Brasília.

BARBOSA, F. O. *et al*. Intoxicação por paracetamol: um relato de caso. Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, 2016, Campina Grande. Realize Editora.

BARROS, J. A. C. D. **Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?** Brasilia, Unesco, 2004. 272 p.

BARROS, J. A. C. D.; JOANY, S. Anúncios de medicamentos em revistas médicas: ajudando a promover a boa prescrição? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro**,** v. 7, p. 891-898, 2002. DOI 10.1590/S1413-81232002000400020.

BENTUR, Y. *et al*. Poisoning in Israel: annual report of the Israel Poison Information Center, 2012. **Isr Med Assoc J**, Ramat Gan, Israel**,** v. 16, n. 11, p. 686-692, Nov 2014. ISSN 1565-1088 (Print).

BLIEDEN, M. *et al*. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. **Expert Rev Clin Pharmacol**, London**,** v. 7, n. 3, p. 341-348, May 2014. DOI 10.1586/17512433.2014.904744.

BOCHNER, R. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas SINITOX e as intoxicações humanas por agrotóxicos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro**,** v. 12, p. 73-89, 2007. ISSN 1413-8123. DOI 10.1590/s1413-81232007000100012.

BOND, G. R.; HO, M.; WOODWARD, R. W. Trends in hepatic injury associated with unintentional overdose of paracetamol (Acetaminophen) in products with and without

opioid: an analysis using the National Poison Data System of the American Association of Poison Control Centers, 2000-7. **Drug Saf**, Auckland**,** v. 35, n. 2, p. 149-157, Feb 1 2012. ISSN 0114-5916. DOI 10.2165/11595890-000000000-00000.

BOTTICELLI, J. T.; PIERPAOLI, P. G. Louis Gdalman, pioneer in hospital pharmacy poison information services. **Am J Hosp Pharm**. 49**:** 1445-1450 p. 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde - Portaria nº 474, de 31 de agosto de 2000 - Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações sobre óbitos para o Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Brasilia: Diário Oficial da União 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de procedimento do sistema de informações sobre mortalidade**. Brasilia, p. 36, 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis_mortalidade.pdf. Acesso em 22 fev. 2022.

BRASIL. Decreto nº 4.074 de 04 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá providências. Brasília: Diário Oficial da União 08.01.2002**:** 1 p. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 19, de 3 de fevereiro de 2005. Fica criada a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica - RENACIAT e Diretrizes para qualificação dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica. Brasilia: Diário Oficial da União. 25**:** 39 - 40 p. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN: normas e rotinas/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**., Brasilia, p. 80, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf. Acesso em: 22 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2472, de 31 de agosto de 2010. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento Sanitário Internacional 20052 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde**.** Brasilia: Diário Oficial da União 01.09.2010**:** 50 p. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental. **Documento Orientador para a Implementação da Vigilância**

em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. Brasilia, 2012. Disponível em: http://renastonline.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/recursos/Documento%20orientador%20Vig%20Pop%20Agrotox_Vigipeq_completo2013.pdf. Acesso em: 01 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.678, de 2 de outubro de 2015. Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimento de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção as Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasilia: Diário Oficial da União. 191**:** 55 - 56 p. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasilia: Diário Oficial da União. 32**:** 23 - 24 p. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 43, de 16 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar as Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento das intoxicações por agrotóxicos - capítulo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasilia: Diário Oficial da União. 200**:** 44 p. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018**. Brasília, 2019a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2018/c24aacbf-4d0c-46a7-bb86-b92c170c83e1. Acesso em 22 mar. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 294, de 29 de julho de 2019 - Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Brasilia: Diário Oficial da União. 146**:** 78-86 p. 2019b.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Departamento de Sanidade Vegetal e Insumos Agrícolas. - ATO nº 58, de 27 de Agosto de 2019. AFINS, C.-G. D. A. E. Brasilia: Diário Oficial da União**:** 5 p. 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos**. Brasília, 2019d. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos. Acesso em: 23 jan 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- **CMED - PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO**. Brasília, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-

br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_10_v2.pdf. Acesso em: 01 jan. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019/2020**. Brasilia, 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf. Acesso em 13 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 86 de 12 de março de 2021. Define a Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição. SANITÁRIA, A. N. D. V. Brasilia: Diário Oficial da União**:** 251 p. 2021c.

BRASIL. **Relatório de comercialização de agrotóxicos** - Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) - Ministério do Meio Ambiente. Brasilia, 2022. Disponível em: http://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#boletinsanuais. Acesso em: 13 mar. 2022.

BUCARETCHI, F. et al. Falência hepática aguda em neonato de termo após ingestão de doses repetidas de paracetamol. São Paulo: **Rev. Paul. Pediatr**. 32**:** 144-148 p. 2014. DOI 10.1590/S0103-05822014000100021.

BURDA, A. M.; BURDA, N. M. The nation's first poison control center: taking a stand against accidental childhood poisoning in Chicago. **Vet Hum Toxicol**, Manhattan, p. 115-119, Apr 1997. ISSN 0145-6296 (Print)
0145-6296.

BURGHARDT, L. C. *et al*. Adult prescription drug use and pediatric medication exposures and poisonings. **Pediatrics**. Springfield. 132**:** 18-27 p. 2013. DOI 10.1542/peds.2012-2978.

CARNEIRO, F. F. **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde.** Rio de Janeiro/São Paulo: EPSJV/Expressão Popular, 2015. ISBN 8598768804.

CHA, E. S. *et al.* Trends in pesticide suicide in South Korea, 1983-2014. **Epidemiol Psychiatr Sci**, Cambridge, p. 1-9, Mar 19 2019. ISSN 2045-7960. DOI 10.1017/S2045796019000118.

CHA, E. S. *et al.* Impact of paraquat regulation on suicide in South Korea. **Int J Epidemiol**, London**,** v. 45, n. 2, p. 470-479, Apr 2016. ISSN 0300-5771. DOI 10.1093/ije/dyv304.

CHOWDHURY, F. R. *et al*. Bans of WHO Class I Pesticides in Bangladesh-suicide prevention without hampering agricultural output. **Int J Epidemiol**, London**,** v. 47, n. 1, p. 175-184, Feb 1 2018. ISSN 0300-5771. DOI 10.1093/ije/dyx157.

CORUJA, C. I. K. **Intoxicação por paracetamol no Rio Grande do Sul**. 2012. (Especialização em Saúde Pública). Faculdade de Medicina - Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

DA SILVA JÚNIOR, J. G. *et al*. Hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol e a utilização do nomograma de Rumack-Matthew para avaliar a terapêutica com N-Acetilcisteína. **Revista Uningá**, Maringá**,** v. 56, n. 4, p. 65-84, 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: https://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2087. Acesso em: 08 fev. 2022.

DE ABREU, P. H.; ALONZO, H. G. [Rural work and health risks: a review into de "safe use" of pesticides in Brazil]. **Cien Saude Colet**, Rio de Janeiro**,** v. 19, n. 10, p. 4197-4208, Oct 2014. ISSN 1413-8123. DOI 10.1590/1413-812320141910.09342014.

DE AQUINO, D. S. [Why rational drug use must be a priority?]. **Cien Saude Colet**, Rio de Janeiro**,** v. 13 Suppl, p. 733-736, Apr 2008. ISSN 1413-8123 (Print) 1413-8123. DOI 10.1590/s1413-81232008000700023.

DE MELO NUNES, C. R. *et al.* Panoramas das intoxicações por medicamentos no Brasil. **Revista E-Ciência**, Juazeiro do Norte**,** v. 5, n. 2, 2017. ISSN 2318-4922.

DE OLIVEIRA FARIAS, P. AVALIAÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL NO HOSPITAL DE URGÊNCIA E EMERGÊNCIA DA REDE PÚBLICA/BRASIL. *In:* 7º Fórum Científico da FHEMIG, 2021, Belo Horizonte. Anais [...].RAHIS-Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde. p.39-46. Disponível em: https://revistas.face.ufmg.br/index.php/rahis/article/view/7179. Acesso em: 01 fev. 2022.

DELBAERE, M. Metaphors and myths in pharmaceutical advertising. **Soc Sci Med,** Boston**,** v. 82, p. 21-29, Apr 2013. ISSN 0277-9536. DOI 10.1016/j.socscimed.2013.01.020.

DOMINGUES, P. H. *et al*. Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review. **Rev Saude Publica,** São Paulo**,** v. 49, p. 36, 2015. ISSN 0034-8910 (Print) 0034-8910. DOI 10.1590/s0034-8910.2015049005709.

DOWNES, M. A.; LOVETT, C. J.; ISBISTER, G. K. Paediatric poisoning presentations reported to a regional toxicology service in Australia. **J Paediatr Child Health**, Melbourne, Feb 15 2021. ISSN 1034-4810. DOI 10.1111/jpc.15387.

EDDLESTON, M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. **Qjm**, Oxford**,** v. 93, n. 11, p. 715-731, Nov 2000. ISSN 1460-2725 (Print) 1460-2393. DOI 10.1093/qjmed/93.11.715.

EDDLESTON, M. *et al*. Pesticide poisoning in the developing world--a minimum pesticides list. **Lancet**, London**,** v. 360, n. 9340, p. 1163-1167, Oct 12 2002. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736. DOI 10.1016/S0140-6736(02)11204-9.

EDDLESTON, M.; PHILLIPS, M. R. Self poisoning with pesticides. **Bmj**, London**,** v. 328, n. 7430, p. 42-44, 2004. ISSN 0959-8138. DOI 10.1136/bmj.328.7430.42.

EDDLESTON, M.; SHERIFF, M. H.; HAWTON, K. Deliberate self harm in Sri Lanka: an overlooked tragedy in the developing world. **Bmj**, London**,** v. 317, n. 7151, p. 133-135, Jul 11 1998. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-8138. DOI 10.1136/bmj.317.7151.133.

ELURI, M. *et al*. Analgesic-Related Medication Errors Reported to US Poison Control Centers. **Pain Med**, London**,** v. 19, n. 12, p. 2357-2370, Dec 1 2018. ISSN 1526-2375 (Print) 1526-2375. DOI 10.1093/pm/pnx272.

ESTADÃO CONTEÚDO, R. Agrotóxicos: risco de morte será único critério para extrema toxicidade. **Exame**, São Paulo, 23 jul 2019 2019. Disponível em: https://exame.com/brasil/anvisa-vai-reclassificar-agrotoxicos-que-estao-no-mercado/ . Acesso em: 25.Jan. 2022.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro**,** v. 12, p. 25-38, 2007. ISSN 1413-8123. DOI 10.1590/s1413-81232007000100008.

FDA. **Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure**. Maryland, 2011. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-prescription-acetaminophen-products-be-limited-325-mg-dosage-unit . Acesso em: 12 set. 2021.

FERREIRA, M. O. *et al.* Intoxicações agudas no serviço de urgência. **Galicia Clínica**, La Coruña**,** v. 79, n. 2, p. 40-44, 2018. ISSN 1989-3922.

GAITHER, J. R. *et al*. National Trends in Hospitalizations for Opioid Poisonings Among Children and Adolescents, 1997 to 2012. **JAMA Pediatr**, Chicago**,** v. 170, n. 12, p. 1195-1201, Dec 1 2016. ISSN 2168-6203. DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.2154.

GARCÍA, J. E. Intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos. **Rev Panam Salud Publica; 4 (6), dic. 1998**, Washington, 1998.

GATHER. **Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting**. 2019. Disponível em: http://gather-statement.org/gather-statement/. Acesso em: 28 out. 2019.

GEDEBORG, R. *et al*. Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chichester**,** v. 26, n. 5, p. 518-527, May 2017. ISSN 1053-8569. DOI 10.1002/pds.4166.

GUIRGUIS, K. The use of nonprescription medicines among elderly patients with chronic illness and their need for pharmacist interventions. **Consult Pharm**, Arlington**,** v. 25, n. 7, p. 433-439, Jul 2010. ISSN 0888-5109 (Print) 0888-5109. DOI 10.4140/TCP.n.2010.433.

GUNNELL, D. *et al.* Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. **Lancet Glob Health**, England**,** v. 5, n. 10, p. e1026-e1037, Oct 2017. ISSN 2214-109x. DOI 10.1016/S2214-109X(17)30299-1.

GUNNELL, D.; MURRAY, V.; HAWTON, K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. **Suicide Life Threat Behav**, Chichester**,** v. 30, n. 4, p. 313-326, Winter 2000. ISSN 0363-0234 (Print) 0363-0234.

HAHN, A.; BEGEMANN, K. [Poison centres in Germany-history, function, and relevance]. **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz**, Berlin**,** v. 62, n. 11, p. 1304-1312, Nov 2019. ISSN 1436-9990.

HAOKA, T. *et al*. Intentional or unintentional drug poisoning in elderly people: retrospective observational study in a tertiary care hospital in Japan. **Acute Med Surg**, New Jersey**,** v. 6, n. 3, p. 252-258, Jul 2019. ISSN 2052-8817. DOI 10.1002/ams2.403.

HARMER, B. *et al*. Suicidal Ideation. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez69.periodicos.capes.gov.br/books/NBK565877/. Acesso em: 08 fev. 2021.

HAWTON, K. *et al*. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. **Bmj**, London**,** v. 346, p. f403, Feb 7 2013. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-8138. DOI 10.1136/bmj.f403.

HEMPSTEAD, K.; PHILLIPS, J. Divergence In Recent Trends In Deaths From Intentional And Unintentional Poisoning. **Health Aff (Millwood)**, Virginia**,** v. 38, n. 1, p. 29-35, Jan 2019. ISSN 0278-2715. DOI 10.1377/hlthaff.2018.05186.

HINES, E. Q. Pediatric Poisonings: The Risk of Over-the-Counter Pharmaceuticals. **Pediatr Ann**, New York**,** v. 46, n. 12, p. e454-e458, Dec 1 2017. ISSN 0090-4481. DOI 10.3928/19382359-20171120-02.

HOPKINS, A. G. *et al.* Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, Chicherster**,** v. 29, n. 9, p. 1011-1021, Sep 2020. ISSN 1053-8569. DOI 10.1002/pds.4997.

JEYARATNAM, J. **Acute pesticide poisoning: a major global health problem**. World health statistics quarterly 1990; 43 (3): 139-144. Geneva: World Health Organization 1990. Disponível em:

https://apps.who.int/iris/handle/10665/51746?locale-attribute=pt&. Acesso em: 14 fev. 2019.

KARUNARATHNE, A. *et al*. How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural Green Revolution? **Clin Toxicol (Phila)**, Londres**,** v. 58, n. 4, p. 227-232, Apr 2020. ISSN 1556-3650. DOI 10.1080/15563650.2019.1662433.

KENNEDY, J. G. Over the counter drugs. **Bmj**. London. 312**:** 593-594 p. 1996. DOI 10.1136/bmj.312.7031.593.

KHAN, N. *et al.* Intentional and unintentional poisoning in Pakistan: a pilot study using the Emergency Departments surveillance project. **BMC Emerg Med**, London**,** v. 15 Suppl 2, n. Suppl 2, p. S2, 2015. ISSN 1471-227x. DOI 10.1186/1471-227X-15-S2-S2.

KLAASSEN, C. D.; WATKINS III, J. B. **Cassarett & Doull's Essentials of Toxicology**. 2º ED. New York: The McGraw-Hill Companies, 2010. ISBN 0071622403.

KRAKOWIAK, A. *et al*. Epidemiology of acute poisonings during 2003–2007 in toxicology unit, department of occupational medicine and toxicology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, Lódz**,** v. 24, n. 2, p. 199-207, 2011. ISSN 1896-494x. DOI 10.2478/s13382-011-0016-0.

LARSON, A. M. *et al.* Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. **Hepatology**, Baltimore**,** v. 42, n. 6, p. 1364-1372, Dec 2005. ISSN 0270-9139 (Print) 0270-9139 DOI 10.1002/hep.20948.

MAIOR, M. C. L. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; ANDRADE, C. L. T. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no Brasil, 2003-2012. **Epidemiol. Serv. Saude**. Brasilia. 26**:** 771-782 p. 2017 DOI 10.5123/S1679-49742017000400009.

MCCALL, W. V. *et al.* Hypnotic Medications and Suicide: Risk, Mechanisms, Mitigation, and the FDA. **Am J Psychiatry**, Arlington**,** v. 174, n. 1, p. 18-25, Jan 1 2017. ISSN 0002-953x DOI 10.1176/appi.ajp.2016.16030336.

MENDES, L. A.; PEREIRA, B. B. Intoxicações por medicamentos no Brasil registradas pelo SINITOX entre 2007 e 2011. **Journal of Health & Biological Sciences**, Fortaleza**,** v. 5, n. 2, p. 165-170, 2017. ISSN 2317-3076 DOI 10.12662/2317-3076jhbs.v5i2.1234.p165-170.2017.

MEW, E. J. *et al.* The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. **J Affect Disord**, Amsterdam**,** v. 219, p. 93-104, Sep 2017. ISSN 0165-0327 DOI 10.1016/j.jad.2017.05.002.

MORAIS, I. C. O. D. *et al*. Perfil epidemiológico das intoxicações medicamentosas registradas pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina

Grande (PB) no período de 2005 a 2007. **Rev. Bras. Farm**, Rio de Janeiro**,** v. 89, n. 4, p. 352-357, 2008.

MYERS, W. C. *et al*. Acetaminophen overdose as a suicidal gesture: a survey of adolescents' knowledge of its potential for toxicity. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, Baltimore**,** v. 31, n. 4, p. 686-690, Jul 1992. ISSN 0890-8567 (Print) 0890-8567 DOI 10.1097/00004583-199207000-00016.

NESI, R. D. S. **Estudo clinico-epidemiológico das intoxicações por paracetamol registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2010**. TCC (Graduação em Medicina) Departamento de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

OSTERHOUDT, K. C.; PENNING, T. M. Drug Toxicity and Poisoning. In: BRUNTON, L. L.;CHABNER, B. A.*, et al* (Ed.). **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e**. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015.

PAREKH, U.; GUPTA, S. Epidemio-toxicological profile of poisoning cases - A five years retrospective study. **J Forensic Leg Med**, Kidlington**,** v. 65, p. 124-132, Jul 2019. ISSN 1752-928x. DOI 10.1016/j.jflm.2019.05.013.

PRÜSS-ÜSTÜN, A.; NEIRA, M. **Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks**. Geneva: World Health Organization, 2016. ISBN 9241565195.

SIHD. **Sistema de Informação Hospitalar Descentralizado.** Brasília, 2019. Disponível em: < http://sihd.datasus.gov.br/principal/index.php >. Acesso em: 22 jan. 2019.

SILVEIRA, M. C. D. **O uso Off Label de Medicamentos no Brasil**. Dissertação. (Mestrado em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

SINITOX. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://sinitox.icict.fiocruz. Acesso em: 20 nov. 2018.

SOARES, W. L.; PORTO, M. F. Pesticide use and economic impacts on health. **Rev Saude Publica**, São Paulo**,** v. 46, n. 2, p. 209-217, Apr 2012. ISSN 0034-8910 DOI 10.1590/s0034-89102012005000006.

SPILLER, H. A. *et al.* Suicide attempts by self-poisoning in the United States among 10-25 year olds from 2000 to 2018: substances used, temporal changes and demographics. **Clin Toxicol (Phila)**, London**,** v. 58, n. 7, p. 676-687, Jul 2020. ISSN 1556-3650 DOI 10.1080/15563650.2019.1665182.

STRINGER, J. L. **Basic concepts in pharmacology: What you need to know for each drug class**. New York: McGraw-Hill Education, 2017. ISBN 1259861074.

SWIDERSKA, A. *et al.* Poisonings in Poland reported to the Polish National Health Fund in the years 2009-2011. **BMC Pharmacol Toxicol**, London**,** v. 19, n. 1, p. 62, Oct 10 2018. ISSN 2050-6511 DOI 10.1186/s40360-018-0254-x.

TORRES, L. V. *et al.* Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. João Pessoa: **Revista de ciências da saúde Nova Esperança**. 17**:** 93-99 p. 2019.

TREVOR, A. J. **Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11e**. New York: McGraw-Hill, 2015.

VECINO-ORTIZ, A. I.; JAFRI, A.; HYDER, A. A. Effective interventions for unintentional injuries: a systematic review and mortality impact assessment among the poorest billion. **Lancet Glob Health**, London**,** v. 6, n. 5, p. e523-e534, May 2018. ISSN 2214-109x DOI 10.1016/S2214-109X(18)30107-4.

WANNMACHER, L. **Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco**. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: OPAS, 2005. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340026793novo_paracetamol.pdf. Acesso em: 01 jan. 2020.

WESSELING, C. *et al.* Hazardous pesticides in central America. **Int J Occup Environ Health**, Philadelphia**,** v. 7, n. 4, p. 287-294, 2001. ISSN 1077-3525 DOI 10.1179/107735201800339236.

WHO. **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009**. Geneva: World Health Organization & International Programme on Chemical Safety, 2010. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/44271 . Acesso em: 31 out. 2021.

WHO. **International code of conduct on pesticide management: guidelines on highly hazardous pesticides**. Geneva: World Health Organization, 2016a. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/205561. Acesso em: 17 set. 2018.

WHO. **The public health impact of chemicals: knowns and unknowns**. Geneva, 2016b. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-FWC-PHE-EPE-16-01. Acesso em: 01 jan. 2020.

WHO. **Safer Access to pesticides for suicide prevention. Experiences from community interventions.** Geneva: World Health Organization, 2016c. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MER-16.3. Acesso em: 01 jan. 2020.

WHO. **World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals**. Geneva, 2016d. ISSN 9241565268. Disponível em: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565264_eng.pdf. Acesso em: 17 set. 2018.

WHO. **Mental health - Suicide data**. Geneva, 2018. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/estimates/en/ . Acesso em: 14 fev. 2019.

WHO. **World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs**. Geneve, 2019. Disponível em: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/. Acesso em: 25 jul. 2019.

WHO. **Suicide worldwide in 2019: global health estimates**., Geneva, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643. Acesso em: 07 set. 2021.

APÊNDICE A - Declaração de potenciais conflitos de interesse

JHHO – Julia Hiromi Hori Okuyama – Bolsista/CAPES

MTS – Marcus Tolentino Silva

		JHHO	MTS
1.	Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		
	a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa	Não	Não
	b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	Não	Não
	c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	Não	Não
	d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	Não	Não
	e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	Não	Não
	f) Algum outro benefício financeiro	Não	Não
2.	Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?	Não	Não
3.	Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)?	Não	Não
4.	Você já atuou como perito judicial?	Não	Não
5.	Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?		
	a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	Não	Não
	b) Organização governamental ou não-governamental	Não	Não
	c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	Não	Não
	d) Partido político	Não	Não
	e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	Não	Não
	f) Outro grupo de interesse	Não	Não
6.	Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	Não	Não

7.	Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	Não	Não
8.	Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	Não	Não
9.	Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	Não	Não
10.	Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	Não	Não

Confirmamos que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometemo-nos a informar se houver qualquer mudança em algumas das questões desta declaração que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades.

Sorocaba, 21 de fevereiro de 2022.

Julia Hiromi Hori Okuyama

Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva

APÊNDICE B – Artigo: Intoxicações e fatores associados ao óbito por agrotóxicos: estudo caso controle, Brasil, 2017

DOI: 10.1590/ 1980-549720200024

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Intoxicações e fatores associados ao óbito por agrotóxicos: estudo caso controle, Brasil, 2017

Poisoning and associated factors to death from pesticides: case-control study, Brazil, 2017

Julia Hiromi Hori Okuyama[I], Taís Freire Galvão[II], Marcus Tolentino Silva[I], Grupo Datatox*

RESUMO: ***Introdução:*** As intoxicações por agrotóxicos causam elevada morbimortalidade. A vigilância é necessária da produção até o uso desses produtos. ***Objetivo:*** Analisar as intoxicações e os fatores associados à letalidade por agrotóxicos. ***Método:*** Trata-se de estudo caso controle baseado nos atendimentos de intoxicação por agrotóxicos realizados em 2017 por centros de informação e assistência toxicológica do Brasil. Pacientes que evoluíram a óbito compuseram o grupo caso, e os sobreviventes, o grupo controle. Calculou-se *odds ratio* (OR) dos fatores de risco para óbito, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Com base no modelo de regressão, desenvolveu-se um modelo preditivo de morte, estratificado por faixa etária, sexo e contexto ocupacional, para investigação do risco dos trabalhadores agropecuários intoxicados por agentes extremamente tóxicos. ***Resultados:*** Identificaram-se 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 evoluíram para óbito. Idosos (OR = 4,94; IC95% 2,49 – 9,80), homens (OR = 1,68; IC95% 1,15 – 2,46), trabalhadores do setor agropecuário (OR = 2,20; IC95% 1,15 – 4,24), tentativas de suicídio (OR = 13,27; IC95% 6,48 – 27,19) e exposição a produtos extremamente tóxicos (OR = 2,77; IC95% 1,84 – 4,16) apresentaram mais chances de óbito nas intoxicações por agrotóxicos. ***Conclusão:*** Em cada 100 intoxicações por agrotóxicos, quatro evoluíram para óbito. Idosos, homens, trabalho no setor agropecuário, tentativas de suicídio e produtos extremamente tóxicos apresentaram mais chances de óbito.

Palavras-chave: Praguicidas. Agroquímicos. Intoxicação. Mortalidade. Centros de controle de intoxicações. Estudos de casos e controles.

[I]Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba – Sorocaba (SP), Brasil.
[II]Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas – Campinas (SP), Brasil.
*Componentes: Aldo von Wangenheim, Alexandre Dias Zucoloto, Alexandre Savaris, Amanda Mamed de Gusmão Lobo, Andresa Silva Abreu Pinasco, Camilo Molino Guidoni, Carlos Alberto Caldeira Mendes, Claudia Regina dos Santos, Cristóvão Giesen Falcão, Daniel Emilio Dalledone Siqueira, Débora Pereira Galvêas, Edmarlon Girotto, Elizandra Cola, Emílio Pereira do Rosário Júnior, Espírito Santo, Francisca das Chagas Leite de Lima dos Santos, Francisca Miranda Lustosa, Francisco Márcio Tavares Holanda, Gisela Opullo Moreira, Giselle Marques de Rezende Dias Leite, Joanina Bicalho Valli, Jucelino Nery da Conceição Filho, Karla do Nascimento Magalhães, Márcia Silva Campos Dall'Orto, Maria do Socorro Batista Veras, Maria Lucineide Porto Amorim, Mariana de Oliveira Bruzeno, Marlene Zannin, Morgana Stelzer Rossi, Nixon Souza Sesse, Pablo Moritz, Palmira Cupo, Rinara Angélica de Andrade Machado, Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque, Ramon Cavalcanti Ceschim, Sandra Mara Brasileiro Frota, Sayonara Maria Lia Fook, Scheila Cristina Ghisof Pedrini Rocio, Thais Mulim Domingues da Silva, Zaira Santiago de Lima Damázio.
Autor correspondente: Marcus Tolentino Silva. Universidade de Sorocaba, Biblioteca Aluísio de Almeida, 1º piso, Cidade Universitária Professor Aldo Vannucchi, Rodovia Raposo Tavares, km 92,5, CEP: 18023-000, Sorocaba, SP, Brasil. E-mail: marcusts@gmail.com
Conflito de interesses: nada a declarar – Fonte de financiamento: nenhuma.

ABSTRACT: ***Background:*** Pesticide poisoning causes high morbidity and mortality. Surveillance is required for post-marketing monitoring of these products. ***Aim:*** To assess poisonings and associated factors with lethality by pesticides. ***Method:*** This is a case-control study based on the cases of pesticide poisoning assisted in 2017 by Brazilian Poison Control Centers. Patients who died were the cases and the survivors, the control. The odds ratio (OR) of death and 95% confidence interval (CI) were calculated. From the regression model, a predictive model of death was developed, stratified by age, gender and occupational context to investigate the risk of agricultural workers poisoned by extremely hazardous agents. ***Results:*** 3,826 patients poisoned by pesticides were identified, of which 146 died. Older people (OR = 4.94; 95%CI 2.49 – 9.80), males (OR = 1.68; 95%CI 1.15 – 2.46), agricultural workers (OR = 2.20; 95%CI 1.15 – 4.24), suicide attempts (OR = 13.27; 95%CI 6.48 – 27.19) and exposure to extremely hazardous products (OR = 2.77; 95%CI 1.84 – 4.16) odds of death from pesticide poisoning. ***Conclusion:*** Out of 100 pesticides poisoning, four died. Elderly, males, working in the agricultural sector, suicide attempts and extremely hazardous products had a higher risk of death.

Keywords: Pesticides. Agrochemicals. Poisoning. Mortality. Poison control centers. Case-control studies.

INTRODUÇÃO

As intoxicações por agrotóxicos são causa importante de morbidade e mortalidade que ultrapassa os contextos ocupacional e ambiental. Esses agentes estão envolvidos entre 10 e 20% dos suicídios no mundo, com elevada carga de doença na saúde mental[1]. A restrição do acesso a produtos altamente perigosos por meio de regulação sanitária do mercado reduz intoxicações, tentativas de suicídio e mortalidade relacionadas[2,3].

A vigilância ao uso dos agrotóxicos é necessária para o monitoramento das atividades que envolvem esses compostos, desde a produção, o transporte, o armazenamento, a comercialização até o uso. O registro das intoxicações atendidas por centros de informação e assistência toxicológica (CIATox) constitui fonte significativa para o monitoramento na etapa pós-comercialização dos produtos e é empregado rotineiramente em países desenvolvidos[4,5].

A despeito do elevado consumo de agrotóxicos[6], o Brasil carece de análises que fundamentem políticas públicas mitigatórias aos danos causados por esses produtos. Pesquisas nacionais sobre intoxicações por agrotóxicos são restritas a uma localidade ou são de natureza ecológica, com menor poder de causalidade[7,8]. Investigações com dados individuais e de abrangência nacional têm potencial de contribuir com evidências de melhor qualidade acerca do tema.

A presente pesquisa teve o objetivo de analisar as intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox brasileiros em 2017 e os fatores associados ao óbito por esses produtos.

MÉTODO

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo caso controle realizado com base nas intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox que foram registradas no Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações (Datatox) em 2017.

CONTEXTO

Os CIATox são unidades do Sistema Único de Saúde (SUS), integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências do SUS[9]. Eles funcionam 24 horas por dia, sete dias por semana, para orientar o manejo das intoxicações, e realizam acompanhamento até a resolução do caso, de forma presencial ou remota.

Para registro em tempo real dos casos atendidos, a Associação Brasileira de Centros de Informações Toxicológicas desenvolveu o Datatox, por meio de projeto de pesquisa em parceria com o Laboratório de Telemedicina da Universidade Federal de Santa Catarina[10,11]. O sistema estruturou-se como banco de dados de agentes até o nível de substância (princípio ativo do agente), o que possibilita a correta classificação dos produtos envolvidos e evita problemas de padronização previamente apontados na literatura[12]. O registro de imagens, sintomas, detalhes das exposições, orientação repassada ao solicitante e evolução clínica é privilegiado no sistema.

PARTICIPANTES

Foram incluídos todos os pacientes atendidos por CIATox brasileiros por intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola ou não em 2017 e registrados no Datatox. Pacientes que evoluíram a óbito compuseram o grupo de casos, e aqueles que sobreviveram à intoxicação, o grupo controle, por serem derivados da mesma população. Não houve critérios de exclusão, e dados incompletos foram tratados separadamente como não informado.

VARIÁVEIS

As seguintes variáveis independentes foram incluídas: faixa etária (0–19; 20–39; 40–59, ≥ 60 anos de idade), sexo (masculino / feminino), contexto ocupacional (setor agropecuário / outro), tentativa de suicídio (sim, não), toxicidade do agrotóxico (extremamente tóxico; alto / moderado / pouco tóxico), sinais / sintomas e via oral (sim, não). O contexto

ocupacional foi agrupado em trabalhadores da área agropecuária (agricultor familiar polivalente, agrônomo, agropecuarista, aplicador agrícola, aplicador de inseticida, auxiliar de agricultura, chacareiro, colhedor de laranja, dedetizador, diarista da agricultura, fazendeiro, horticultor de legumes, lavrador, operador de máquina agrícola, piloto agrícola, produtor rural, trabalhador rural e tratorista agrícola) e demais trabalhadores/aqueles que não trabalham.

A toxicidade do agrotóxico foi classificada conforme preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) à época do atendimento[13]: classe I (extremamente tóxico), classe II (altamente tóxico), classe III (moderadamente tóxico) e classe IV (pouco tóxico). Os agrotóxicos também foram classificados quanto ao grupo químico e/ou de ação mais relevante (inibidores da colinesterase, herbicidas, piretroides, outros inseticidas etc.), de acordo com a frequência do grupo.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os casos e os controles foram descritos quanto a faixa etária, sexo, contexto ocupacional, motivação, toxicidade, via de exposição, agrotóxicos e sintomas. Para investigar os fatores associados ao óbito, utilizou-se como medida de associação *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Um gráfico direto acíclico foi construído para orientar a análise estatística. Calcularam-se os OR brutos dos óbitos pelas seguintes variáveis independentes, obtidas por regressão logística: faixa etária, sexo, setor agropecuário, tentativa de suicídio e toxicidade do agrotóxico.

Em cada regressão também se obtiveram o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério bayesiano de Schwarz (BIC), ambos com base no teste da razão de verossimilhança[14]. Atribuiu-se multicolinearidade se as variáveis tivessem valores de fatores de inflação da variância (VIF) maiores que 10[15]. As variáveis sem multicolinearidade foram incluídas em um modelo de regressão logística (análise ajustada), no qual se compararam os valores de AIC e de BIC obtidos anteriormente.

Por meio do modelo de regressão, desenvolveu-se um modelo preditivo de morte, estratificado por faixa etária, sexo e tentativa de suicídio, para investigação do risco dos trabalhadores do setor agropecuário e da toxicidade do agrotóxico. Todas as análises foram realizadas no programa Stata 14.2 (Stata Corporation, College Station, TX, Estados Unidos).

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer nº 3.395.121, de 17 de junho de 2019; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética — CAAE 12896719.2.0000.5404).

RESULTADOS

Foram incluídos 3.826 pacientes intoxicados por agrotóxicos, dos quais 146 (3,8%; IC95% 3,2 – 4,4%) evoluíram para óbito (grupo de casos). A maior parte das intoxicações ocorreu em adultos (20–59 anos), homens, em contexto ocupacional não relacionado ao setor agropecuário e por tentativa de suicídio (Tabela 1). Em comparação ao controle, o grupo de casos tinha maior proporção de homens e de indivíduos com idades de 40 anos ou mais.

Tabela 1. Características dos pacientes intoxicados por agrotóxicos atendidos em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=3.826).

Variáveis	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Faixa etária (anos)*			
0–19	14 (9,6)	979 (26,6)	993 (26,0)
20–39	49 (33,6)	1.398 (38,0)	1.447 (37,8)
40–59	51 (34,9)	1.005 (27,3)	1.056 (27,6)
≥ 60	30 (20,5)	258 (7,0)	288 (7,5)
Sexo**			
Feminino	46 (31,5)	1.510 (41,0)	1.556 (40,7)
Masculino	100 (68,5)	2.113 (57,4)	2.213 (57,8)
Contexto ocupacional			
Outro/não trabalha	133 (91,1)	3.349 (91,0)	3.482 (91,0)
Setor agropecuário	13 (8,9)	331 (9,0)	344 (9,0)
Tentativa de suicídio***			
Não	9 (6,2)	1.761 (47,9)	1.771 (46,3)
Sim	131 (89,7)	1.822 (49,5)	1.953 (51,0)
Toxicidade			
Alta/moderada/pouca	35 (24,0)	2.183 (59,3)	2.218 (58,0)
Extremamente tóxica	111 (76,0)	1.497 (40,7)	1.608 (42,0)
Via oral			
Não	7 (4,8)	1.121 (30,5)	1.128 (29,5)
Sim	139 (95,2)	2.559 (69,5)	2.698 (70,5)

*42 registros sem informação para essa variável; ** 57 registros sem informação para essa variável; ***102 registros sem informação para essa variável.

Agrotóxicos do grupo dos inibidores da colinesterase estavam envolvidos em 37,3% das intoxicações (IC95% 35,8 – 38,8%), seguidos dos herbicidas (22,7%, IC95% 21,4 – 24,0%) e dos inseticidas piretroides (18,6%, IC95% 17,5 – 19,8%) (Tabela 2). Chumbinho (24,8%, IC95% 23,5 – 26,1%); glifosato (12,5%, IC95% 11,6 – 13,6%) e deltametrina (6,1%, IC95% 5,4 – 6,9%) foram os agentes mais frequentes. O paraquat apresentou a maior letalidade (28,8%, IC95% 21,8 – 37,0%). Entre os casos de óbito, em comparação ao controle, os agentes extremamente tóxicos, chumbinho, paraquat, glifosato e 2,4-D apresentaram a maior frequência.

Distúrbios gastrointestinais (vômitos, náuseas, diarreia e epigastralgia) foram os sintomas mais comuns nas intoxicações (24,2%, IC95% 23,3 – 25,2%). Sintomas mais graves, como alteração do nível de consciência, hipotensão, coma, insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória, ocorreram em 5,3% (IC95% 4,9 – 5,8%) das intoxicações (Tabela 3). Os seguintes sinais e sintomas foram observados somente nos óbitos: rabdomiólise (n = 4), síndrome

Tabela 2. Principais agrotóxicos envolvidos nas intoxicações atendidas em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=4.186*).

Agrotóxicos	Toxicidade**	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Inibidores da colinesterase				n=1.561
Chumbinho	I	54 (5,2)	982 (94,8)	1.036 (24,7)
Carbofurano	I	5 (6,6)	71 (93,4)	76 (1,8)
Metomil	III	0 (0,0)	62 (100,0)	62 (1,5)
Aldicarbe	I	1 (9,1)	10 (90,9)	11 (0,3)
Acefato	III	0 (0,0)	14 (100,0)	14 (0,3)
Herbicidas				n=949
Glifosato	IV	14 (2,7)	510 (97,3)	524 (12,5)
Paraquat	I	38 (28,8)	94 (71,2)	132 (3,2)
2,4-D	I	10 (11,2)	79 (88,8)	89 (2,1)
Piretroides				n=779
Deltametrina	III	0 (0,0)	256 (100,0)	256 (6,1)
Cipermetrina	II	0 (0,0)	114 (100,0)	114 (2,7)
Outros inseticidas				n=489
Fipronil	II	1 (1,0)	98 (99,0)	99 (2,4)
Imidacloprido	III	0 (0,0)	44 (100,0)	44 (1,1)
Outros				(n=408)

*Mais de um agrotóxico pode estar envolvido em cada caso de intoxicação; **I: extremamente tóxico; II altamente tóxico; III moderadamente tóxico; IV pouco tóxico; 2,4-D: ácido diclorofenoxiacético.

da angústia respiratória aguda (n = 3), sepse de origem bacteriana (n = 2), abalo muscular (n = 1), afasia (n = 1), arreflexia (n = 1), coagulação intravenosa disseminada (n = 1), distúrbio hidroeletrolítico (n = 1), enfisema subcutâneo (n = 1), fibrilação ventricular (n = 1) e síndrome compartimental (n = 1).

Idosos, homens, trabalhadores do setor agropecuário, tentativas de suicídio e agentes extremamente tóxicos aumentaram a chance de óbito após ajustes (Tabela 4). A multicolinearidade foi insignificante nas variáveis incluídas na análise ajustada (VIF < 10). Os valores de AIC (997,0) e de BIC (1.056,6) foram menores na análise ajustada em todas as variáveis em comparação às análises brutas (AIC = 1.077,9 – 1.244,0; BIC = 1.092,8 – 1.259,0),

Tabela 3. Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes intoxicados por agrotóxicos atendidos em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017.

Sinais e sintomas	Casos (%)	Controles (%)	Total (%)
Vômitos	42 (4,2)	963 (95,8)	1.005 (12,3)
Náuseas	18 (2,8)	622 (97,2)	640 (7,9)
Sialorreia	48 (10,1)	425 (89,9)	473 (5,8)
Miose	45 (10,0)	405 (90,0)	450 (5,5)
Sudorese generalizada	36 (10,0)	325 (90,0)	361 (4,4)
Sonolência	16 (5,8)	258 (94,2)	274 (3,4)
Dispneia	15 (7,6)	182 (92,4)	197 (2,4)
Diarreia	11 (6,0)	171 (94,0)	182 (2,2)
Taquicardia	17 (9,4)	163 (90,6)	180 (2,2)
Epigastralgia	3 (2,0)	145 (98,0)	148 (1,8)
Alteração do nível de consciência	21 (17,4)	100 (82,6)	121 (1,5)
Bradicardia	23 (19,3)	96 (80,7)	119 (1,5)
Hipertensão	8 (7,7)	96 (92,3)	104 (1,3)
Hipotensão	34 (37,4)	57 (62,6)	91 (1,1)
Coma	32 (38,6)	51 (61,4)	83 (1,0)
Hiperemia	3 (3,6)	80 (96,4)	83 (1,0)
Confusão mental	9 (11,1)	72 (88,9)	81 (1,0)
Insuficiência respiratória	40 (49,4)	41 (50,6)	81 (1,0)
Parada cardiorrespiratória	35 (61,4)	22 (38,6)	57 (0,7)
Outros	291 (8,5)	3.125 (91,5)	3.416 (41,9)

*Cada ocorrência pode apresentar mais de um sinal/sintoma.

o que sugere consistência no modelo adotado. Observou-se maior probabilidade de morte entre os homens trabalhadores do setor agropecuário em tentativa de suicídio (Figura 1).

DISCUSSÃO

Agrotóxicos causaram óbito em quatro de cada 100 pessoas atendidas por CIATox em 2017, por causa de intoxicações, com mais chances de morte em homens, idosos, trabalhadores do setor agropecuário, que tentaram suicídio e usaram produtos extremamente tóxicos.

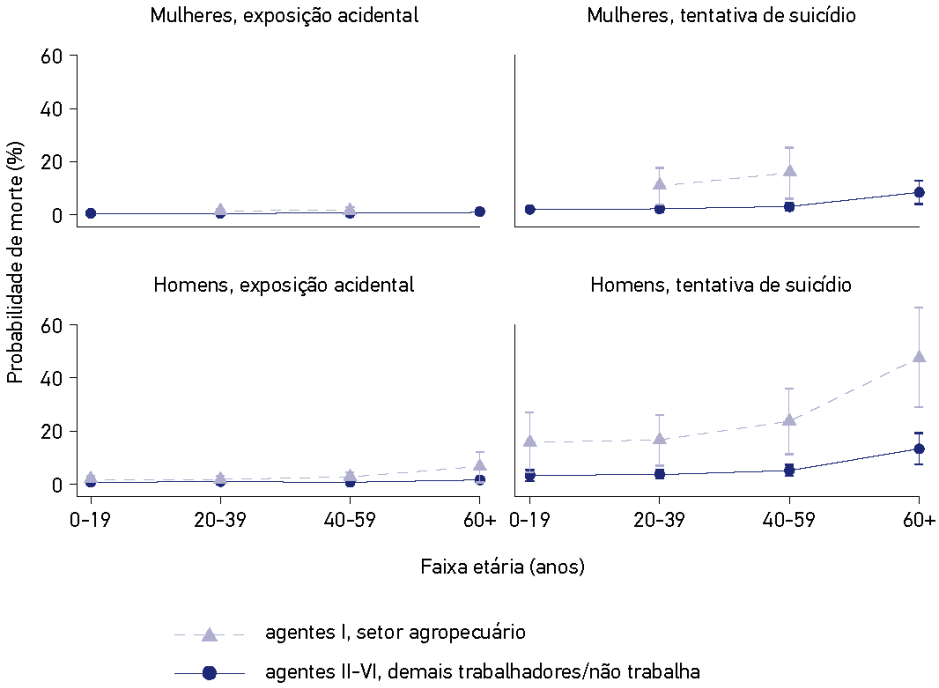
Tabela 4. Fatores associados à mortalidade das intoxicações por agrotóxicos atendidas em Centros de Informação e Assistência Toxicológica, Brasil, 2017 (n=3.826).

Variáveis	Análise bruta		Análise ajustada	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Faixa etária (anos)				
0–19	1,00	< 0,001	1,00	< 0,001
20–39	2,45 (1,35 – 4,46)		1,06 (0,57 – 1,98)	
40–59	3,55 (1,95 – 6,45)		1,67 (0,90 – 3,11)	
≥ 60	8,13 (4,25 – 15,56)		4,94 (2,49 – 9,80)	
Sexo				
Feminino	1,00	0,015	1,00	0,008
Masculino	1,55 (1,09 – 2,22)		1,68 (1,15 – 2,46)	
Contexto ocupacional				
Outro/não trabalha	1,00	0,970	1,00	0,018
Setor agropecuário	0,99 (0,55 – 1,77)		2,20 (1,15 – 4,24)	
Tentativa de suicídio				
Não	1,00	< 0,001	1,00	< 0,001
Sim	14,08 (7,14 – 27,74)		13,27 (6,48 – 27,19)	
Toxicidade				
Alta/moderada/pouca	1,00	< 0,001	1,00	< 0,001
Extremamente tóxica	4,60 (3,13 – 6,75)		2,77 (1,84 – 4,16)	

OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

A presente análise baseia-se em casos atendidos e registrados por CIATox, sobretudo em contexto de emergência, em que a prioridade é a orientação dos procedimentos a serem realizados ou o atendimento da intoxicação em si. Falhas no registro dos atendimentos podem ocorrer e representar viés de informação. É possível que os casos encaminhados aos CIATox sejam os de maior gravidade, provenientes de serviços de saúde, o que indica viés de seleção da amostra. Sub-representação de intoxicações crônicas e ocupacionais por agrotóxicos, cuja associação clínica é geralmente negligenciada, pode ter ocorrido na presente amostra[16,17]. A despeito disso, a avaliação dos dados provenientes desses atendimentos é uma ferramenta de vigilância sanitária bastante utilizada em diferentes contextos[18-20]. A presente pesquisa equivale ao primeiro esforço de analisar dados nacionais com o detalhamento clínico que os atendimentos dos CIATox possibilitam.

As intoxicações atendidas nos serviços de saúde têm notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de acordo com a Portaria do Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde (GM/MS) nº 204/2016. Esse sistema de notificação tem campo aberto para a substância, podendo haver variações ou erros na digitação que



I: agentes extremamente tóxicos; II-VI: agentes altamente, moderadamente e pouco tóxicos.

Figura 1. Probabilidade de morte relacionada a agrotóxicos, segundo sexo, contexto ocupacional e motivação de exposição.

inviabilizam a mineração de dados do agente. Por meio de relatórios do SINAN, é possível saber o número nacional de intoxicações por determinado grupo de agentes, entretanto sem mais detalhes clínicos ou do princípio ativo envolvido. As intoxicações constantes do Datatox são provenientes dos CIATox que adotaram esse sistema para registro dos seus atendimentos e incluem também casos manejados fora de serviços de saúde. O acesso ao CIATox requer que a pessoa que necessita de assistência — profissional de saúde ou não — conheça o serviço e entre em contato de forma voluntária. Apesar de os CIATox serem gratuitos e terem funcionamento ininterrupto, os casos manejados por esses centros possivelmente têm representatividade limitada.

A toxicidade dos agrotóxicos baseou-se na classificação da Anvisa vigente à época das intoxicações[13]. A modificação de critérios pelo órgão realizada em 2019 considera na classe mais alta produtos que levam à morte em exposição aguda e retira aqueles que causam danos oculares, como cegueira, bem como irritações na pele, alergias, asma e dificuldades respiratórias[21]. Tal alteração reduz o número de produtos considerados extremamente tóxicos e os respectivos mecanismos de controle e avaliação, além de artificialmente indicar a segurança dos produtos[22]. A fragilização da regulação e a aprovação crescente de produtos de maior toxicidade aumentam os riscos para a população brasileira, sobretudo para os mais vulneráveis[23].

Verificou-se elevada mortalidade nas intoxicações por agrotóxicos atendidas por CIATox brasileiros. A gravidade e a dificuldade de tratamento dessas intoxicações refletem em maior letalidade[24], especialmente quando provocadas por agentes extremamente tóxicos.

Maior risco de morte foi observado entre os homens, de modo semelhante ao estudo conduzido na Índia em 2007[25]. As ocupações com maior contato com agrotóxicos são exercidas em grande parte por homens[26,27], o que pode explicar maior exposição entre esses indivíduos. O impacto desses óbitos nessa população economicamente ativa deve também ser levado em conta. A chance de óbito — já ajustada pela idade e por demais fatores — foi também maior em idosos, o que é similar a pesquisas que constataram mais casos de suicídio em divorciados ou viúvos, moradores de municípios menores e nas áreas com uso intensivo de agrotóxico[26,27].

O suicídio apresentou a maior medida de associação na presente análise e revelou-se forte preditor do óbito nas intoxicações por agrotóxicos. Análise ecológica com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Brasil no período de 1996 a 2010 observou 4,2 vezes mais suicídios com agrotóxicos entre homens do que entre mulheres[28]. Em países em desenvolvimento, o uso de agrotóxicos em tentativas de suicídio tem elevada mortalidade[24], representando um terço dos números totais[29], e é mais frequente em países subdesenvolvidos[30] e por agentes de elevada toxicidade[31,32]. Além das perdas emocionais, esses óbitos causam impacto econômico por atingir principalmente a parcela mais produtiva da sociedade.

Alguns fatores como fracasso na produtividade, problemas financeiros, problemas emocionais, discussões domésticas e depressão se destacaram entre os gatilhos para tentativas de suicídio[33]. A exposição a agrotóxicos — muitos dos quais são comprovadamente

neurotóxicos — causa alterações comportamentais, distúrbios emocionais e afetivos e é causa suficiente para aumentar a ideação suicida[34]. A facilidade de acesso aos agentes está associada às altas taxas de intoxicação e óbito, favorecendo tentativas de suicídio[23,24]. O banimento de agrotóxicos efetivamente previne o suicídio por esses produtos e também ocorrências causadas por exposições acidentais[3,28]. A retirada desses produtos, mesmo em países pobres, diminuiu as mortes por tentativa de suicídio, sem perda de produtividade agrícola ou econômica[32,35,36], e é recomendada em todo o mundo como medida simples, de baixo custo e efetiva para evitar o suicídio, sobretudo na população economicamente ativa[35]. Tais evidências robustas devem ser consideradas no Brasil para modificar o presente cenário.

Glifosato, ácido diclorofenoxiacético (2,4-D) e o paraquat estão entre os agrotóxicos mais comercializados e utilizados no Brasil[6,7] e foram responsáveis por elevado número de óbitos nesta investigação, refletindo o uso extensivo de herbicidas em monoculturas. O chumbinho — raticida ilegal à base de anticolinesterásicos carbamatos e organofosforados — também apresentou elevada letalidade nesta e em análises prévias[37,38]. Apesar da proibição da comercialização, possivelmente há facilidade de acesso, o que requer medidas efetivas de controle[32,36]. A venda de produtos clandestinos pode explicar a letalidade encontrada[37,39]. Políticas ambientais abrangentes, avaliação rigorosa de novos agrotóxicos e proibição de produtos de maior toxicidade reduziriam as intoxicações, as mortes evitáveis e os custos com tratamentos e sequelas sem atingir a produção de alimentos[32,35,36].

Ao analisarmos a frequência dos principais sinais e sintomas, há a ocorrência de sinais mais graves, como rabdomiólise, síndrome da angústia respiratória aguda, sepse e fibrilação ventricular, que requerem maiores cuidados em urgência e emergência e estão associados ao pior desfecho[40]. Na população idosa, esses efeitos representam pior prognóstico, em virtude de alterações cinéticas e dinâmicas de suas funções fisiológicas [41].

CONCLUSÃO

A cada 100 pessoas intoxicadas por agrotóxicos em 2017, quatro morreram. A letalidade é maior nas tentativas de suicídio, em homens, no setor agropecuário e por agrotóxicos extremamente tóxicos. Restrição do registro e banimento de agrotóxicos perigosos reduziriam as mortes decorrentes dessas intoxicações no país.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos seguintes CIATox a coleta de dados da pesquisa: Amazonas, Goiás, Campina Grande/PB, Ceará, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Espírito Santo, Campinas/SP, Ribeirão Preto/SP, São José do Rio Preto/SP, São Paulo/SP, Curitiba/PR, Londrina/PR e Santa Catarina.

REFERÊNCIAS

1. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, Phillips MR, et al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. J Affect Disord 2017; 219: 93-104. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.002
2. Gunnell D, Knipe D, Chang SS, Pearson M, Konradsen F, Lee WJ, et al. Prevention of suicide with regulations aimed at restricting access to highly hazardous pesticides: a systematic review of the international evidence. Lancet Glob Health 2017; 5(10): e1026-e37. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30299-1
3. Cha ES, Chang SS, Choi Y, Lee WJ. Trends in pesticide suicide in South Korea, 1983-2014. Epidemiol Psychiatr Sci 2020; 29: 1-9. https://doi.org/10.1017/S2045796019000118
4. Wang A, Law R, Lyons R, Choudhary E, Wolkin A, Schier J. Assessing the public health impact of using poison center data for public health surveillance. Clin Toxicol (Phila) 2018; 56(7): 646-52. https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1413194
5. Brett J, Wylie CE, Raubenheimer J, Isbister GK, Buckley NA. The relative lethal toxicity of pharmaceutical and illicit substances: A 16-year study of the Greater Newcastle Hunter Area, Australia. Br J Clin Pharmacol 2019; 85(9): 2098-107. https://doi.org/10.1111/bcp.14019
6. Brasil. Ministério do Meio Ambiente. IBAMA. Relatórios de comercialização de agrotóxicos. Brasília: IBAMA; 2019.
7. Pignati WA, Lima F, Lara SS, Correa MLM, Barbosa JR, Leão L, et al. Spatial distribution of pesticide use in Brazil: a strategy for Health Surveillance. Ciênc Saúde Coletiva 2017; 22(10): 3281-93. https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017
8. Queiroz PR, Lima KC, Oliveira TC, Santos MMD, Jacob JF, Oliveira A. Notifiable Diseases Information System and human poisoning by pesticides in Brazil. Rev Bras Epidemiol 2019; 22: e190033. https://doi.org/10.1590/1980-549720190033
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.678, de 2 de outubro de 2015. Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimento de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção as Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União 2015: 55-6.
10. Alves JM, Albino DBL, Resener MC, Zannin M, Savaris A, Wangenheim CG, et al., editores. Quality Evaluation of Poison Control Information Systems: A Case Study of the DATATOX System. In: IEEE 29th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS); 2016. 2016.
11. ABRACIT. DATATOX. Sistema Brasileiro de Dados de Intoxicações [Internet]. 2018 [acessado em 4 fev. 2020]. Disponível em: http://datatox.abracit.org.br
12. Galvao TF, Pereira MG. [Standardization of toxicological information in Brazil]. Ciênc Saúde Coletiva 2011; 16(8): 3633-4. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000900030
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regulariação de Produtos. Agrotóxicos [Internet]. Brasil: ANVISA; 2019 [acessado em 27 jul. 2019]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos
14. Long JS, Freese J. Regression Models for Categorical Dependent Variables Using Stata. 3ª ed. College Station: Stata Press; 2014.
15. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. Regression diagnostics: identifying influential data and sources of collinearity. Nova Jersey: Wiley; 1980.
16. Faria NMX, Fassa AG, Facchini LA. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. Ciênc Saúde Coletiva 2007; 12(1): 25-38. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232007000100008
17. Oliveira-Silva JJ, Meyer A. O sistema de notificação das intoxicações: o fluxograma da joeira. In: Peres F, Moreira JC, editores. É veneno ou é remédio. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 317-26.
18. Bentur Y, Lurie Y, Cahana A, Bloom-Krasik A, Kovler N, Neuman G, et al. Poisoning in Israel: Annual Report of the Israel Poison Information Center, 2017. Isr Med Assoc J 2019; 21(3): 175-82.
19. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2018: 56(12): 1213-415. https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727
20. Perry L, Adams RD, Bennett AR, Lupton DJ, Jackson G, Good AM, et al. National toxicovigilance for pesticide exposures resulting in health care contact - An example from the UK's National Poisons Information Service. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52(5): 549-55. https://doi.org/10.3109/15563650.2014.908203
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 294, de 29 de julho de 2019 - Dispõe sobre os critérios para avaliação e classificação toxicológica, priorização da análise e comparação da ação toxicológica de agrotóxicos, componentes, afins e preservativos de madeira, e dá outras providências. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
22. Moraes RF. Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória. 2019. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.12874.72645

23. Brasil. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. TD 2506 - Agrotóxicos no Brasil: padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória. Brasil: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2019.
24. Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, Fernando R, Hutchinson G, Isbister G, et al. Pesticide poisoning in the developing world--a minimum pesticides list. Lancet 2002; 360(9340): 1163-7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11204-9
25. Bose A, Sandal Sejbaek C, Suganthy P, Raghava V, Alex R, Muliyil J, et al. Self-harm and self-poisoning in southern India: choice of poisoning agents and treatment. Trop Med Int Health 2009; 14(7): 761-5. https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02293.x
26. World Health Organization. World Health Statistics 2019: Monitoring health for the SDGs [Internet]. World Health Organization; 2019 [acessado em 4 fev. 2020]. Disponível em: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/
27. Hendges C, Schiller ADP, Manfrin J, Macedo EK, Jr., Goncalves AC, Jr., Stangarlin JR. Human intoxication by agrochemicals in the region of South Brazil between 1999 and 2014. J Environ Sci Health B 2019; 54(4): 219-25. https://doi.org/10.1080/03601234.2018.1550300
28. Faria NM, Fassa AG, Meucci RD. Association between pesticide exposure and suicide rates in Brazil. Neurotoxicology 2014; 45: 355-62. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.05.003
29. World Health Organization. Safer Access to pesticides for suicide prevention. Experiences from community interventions. Genebra: World Health Organization; 2016.
30. World Health Organization. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns. Genebra: World Health Organization; 2016.
31. Swiderska A, Wisniewski M, Wiergowski M, Krakowiak A, Sein Anand J. Poisonings in Poland reported to the Polish National Health Fund in the years 2009-2011. BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19: 62. https://doi.org/10.1186/s40360-018-0254-x
32. Chowdhury FR, Dewan G, Verma VR, Knipe DW, Isha IT, Faiz MA, et al. Bans of WHO Class I Pesticides in Bangladesh-suicide prevention without hampering agricultural output. Int J Epidemiol 2018; 47(1): 175-84. https://doi.org/10.1093/ije/dyx157
33. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. BMJ 2004; 328(7430): 42-4. https://doi.org/10.1136/bmj.328.7430.42
34. Kori RK, Singh MK, Jain AK, Yadav RS. Neurochemical and Behavioral Dysfunctions in Pesticide Exposed Farm Workers: A Clinical Outcome. Indian J Clin Biochem 2018; 33(4): 372-81. https://doi.org/10.1007/s12291-018-0791-5
35. World Health Organization. Preventing suicide: a resource for pesticide registrars and regulators. Genebra: World Health Organization / Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019.
36. Knipe DW, Chang SS, Dawson A, Eddleston M, Konradsen F, Metcalfe C, et al. Suicide prevention through means restriction: Impact of the 2008-2011 pesticide restrictions on suicide in Sri Lanka. PLoS One 2017; 12(3): e0172893. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172893
37. Cruz CC, Carvalho FN, Costa VÍB, Sarcinelli PN, Silva JJO, Martins TS, et al. Epidemiological profile of Aldicab poisoning registered by the Forensic Medical Institute in the State of Rio de Janeiro from 1998 to 2005. Cad Saúde Coletiva 2013; 21(1): 63-70. http://dx.doi.org/10.1590/S1414-462X2013000100010
38. Nelson LS, Perrone J, DeRoos F, Stork C, Hoffman RS. Aldicarb poisoning by an illicit rodenticide imported into the United States: Tres Pasitos. J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39(5): 447-52. https://doi.org/10.1081/clt-100105414
39. Medeiros MNC, Medeiros MC, Silva MBA. Acute anticholinesterase pesticide poisoning in Recife, Pernambuco State, Brazil, 2007-2010. Epidemiol Serv Saúde 2014; 23(3): 509-18. http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000300013
40. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. Clin Toxicol (Phila) 2010; 48(7): 718-24. https://doi.org/10.3109/15563650.2010.488640
41. Kim YH, Lee JH, Cho KW, Lee DW, Kang MJ, Lee KY, et al. Prognostic Factors in Emergency Department Patients with Glyphosate Surfactant Intoxication: Point-of-Care Lactate Testing. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016; 119(6): 604-10. https://doi.org/10.1111/bcpt.12624

Recebido em: 26/09/2019
Revisado em: 12/12/2019
Aprovado em: 18/12/2019

Contribuição dos autores: Okuyama JHH, Galvão TF, Silva MT delinearam a pesquisa, analisaram e interpretaram os dados e elaboraram as versões preliminares do manuscrito. Componentes do Grupo Datatox coletaram os dados e revisaram de modo crítico o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e concordaram em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho, no sentido de garantir que as questões relacionadas à exatidão ou à integridade de qualquer parte da obra sejam devidamente investigadas e resolvidas.

© 2020 Associação Brasileira de Saúde Coletiva
Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons.

APÊNDICE C – Artigo: Estimates of Paracetamol Poisoning in Brazil: Analysis of Official Records from 1990s to 2020

frontiers in Pharmacology

BRIEF RESEARCH REPORT
published: 08 March 2022
doi: 10.3389/fphar.2022.829547

Estimates of Paracetamol Poisoning in Brazil: Analysis of Official Records From 1990s to 2020

Okuyama JHH[1], Galvao TF[2] and Silva MT[1]*

[1]Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, Brazil, [2]School of Pharmaceutica Sciences, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

Objective: To assess the cases of paracetamol poisoning in Brazil. Methods: Analysis of official records of deaths between 1996 and 2019 from the Brazil Mortality Information System (SIM), admissions between 2008 and 2020 from the Hospital Information System (SIH), and cases of poisoning between 2017 and 2020 in health services, reported to the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN). In SIM and SIH, records with ICD-10 were included: F55, T39, X40, X60, and Y10. In SINAN, commercial products containing paracetamol were identified. Records were stratified by age, sex, and intentionality. Mean and standard error were calculated for each stratum based on the annual data, by federation unit. Poisoning reports by 1,000,000 inhabitants were calculated from each state and compared to the national average. Results: In total, 492 deaths, 5,666 hospital admissions, and 17,031 cases of paracetamol poisoning were recorded in the period. Deaths occurred mostly among adults (71.3% ± 3.0) and in suicide attempts (37.3% ± 2.7). Hospital admissions were more frequent in adults (69.7% ± 1.4), women (57.1% ± 2.5), and unintentional poisoning (80.2% ± 4.2). Poisoning reports was more also frequent among adults (71.4% ± 1.2), women (74.2% ± 0.6), and due to accidents (79.6% ± 1.8). The South and Southeast regions of the country presented the highest frequencies in all outcomes, above the national average. Conclusion: Paracetamol exposure is a concern for preventable poisonings, hospital admissions and deaths. More accurate data about paracetamol poisoning are required to support surveillance actions and the development of mechanisms to reduce poisoning, particularly related to adults, women and suicide attempts.

Keywords: admission, acetaminophen, suicide, paracetamol, poisoning

OPEN ACCESS

Edited by:
Anick Bérard,
Université de Montréal, Canada

Reviewed by:
Constantin Mircioiu,
Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Romania
Hamidreza Mahboobi,
Tehran University of Medical Sciences, Iran

*Correspondence:
Silva MT
marcusts@gmail.com

Specialty section:
This article was submitted to Pharmacoepidemiology, a section of the journal Frontiers in Pharmacology

Received: 06 December 2021
Accepted: 14 February 2022
Published: 08 March 2022

Citation:
JHH O, TF G and MT S (2022) Estimates of Paracetamol Poisoning in Brazil: Analysis of Official Records From 1990s to 2020. Front. Pharmacol. 13:829547. doi: 10.3389/fphar.2022.829547

INTRODUCTION

Paracetamol is one of the most popular over-the-counter medicines worldwide. As a nonopioid analgesic and antipyretic agent, paracetamol is one of the best-selling drugs in Brazil (Brasil, 2019b). It is commercially available as tablets or oral solutions, isolated or associated with other active ingredients (Brasil, 2019a). It can be easily bought with or without a prescription, representing a common cause of accidental or intentional poison exposure (Park et al., 2015).

Reports of paracetamol poisoning are frequent and studied in several countries (Sheridan et al., 2017; Benlamkaddem et al., 2018; Parry et al., 2018). Drug abuse and self-medication for the treatment of chronic pain are associated with accidental poisoning (Ghanem et al., 2016). In cases of suicide attempts, the over-the-counter accessibility of paracetamol and high risk of hepatotoxicity, emergency interventions are frequently required (Stravitz and Lee, 2019).

TABLE 1 | Characteristics and strategies for the identification of paracetamol poisoning information in official databases.

	Mortality Information System	Hospital Information System	Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System
Study period	1996–2019	2008–2020	2017–2020
Origin of collected data	SUS IT Department (DATASUS)—SIM	DATASUS—SIH	DATASUS—SINAN
Website	https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10	https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/	https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/doencas-e-agravos-de-notificacao-de-2007-em-diante-sinan/
National representativeness	Yes	Restricted to SUS	Yes
Estimates	All paracetamol-related deaths	All SUS paracetamol-related admissions	All paracetamol poisoning cases treated in health services
Definitions adopted	Data processed according to ICD-10: F55[1]; T39[2]; X40[3]; X60[4]; Y10[5]	Data processed according to ICD-10: F55[1]; T39[2]; X40[3]; X60[4]; Y10[5]	Circumstance of exposure/contamination: 02 (accidental); 05 (inadequate prescription); 06 (administration error); 07 (self-medication); 08 (abuse); 10 (suicide attempt); 12 (violence/homicide); 13 (other); 99 (ignored)
Causes	Suicide: X60[4] (ICD-10) Unintentional: F55[1]; T39[2]; X40[3]; Y10[5] (ICD-10)	Suicide: X60[4] (ICD-10) Unintentional: F55[1]; T39[2]; X40[3]; Y10[5] (ICD-10)	Suicide: 10 (suicide attempt) Unintentional: 02 (accidental); 05 (inadequate prescription); 06 (administration error); 07 (self-medication); 08 (abuse); 12 (violence/homicide)
	—	—	Ignored/Other: 13 (other); 99 (ignored)

Notes: [1]Abuse of non-dependence-producing substances; [2]Poisoning by nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [3]Accidental poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [4]Intentional self-poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics; [5]Poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics, undetermined intent.

Paracetamol is in the list of essential medicines and, in general, it is considered a safe drug (WHO, 2019b). However, acute liver injury is observed when used in doses above 10 g/day (Buckley et al., 1999) and, depending on nutritional or clinical conditions, lower doses can also cause hepatotoxicity (Kwan et al., 1995). The lowest acute dose capable of causing toxicity in adults is 7.5 g and in children 150 mg/kg (Bizovi and Smilkstein, 2002). In cases of paracetamol overdose, the adverse effect observed is acute liver failure, the main cause of fulminant hepatitis. The mechanism of hepatotoxicity is associated with the production of N-acetyl-p-benzoquinone imine, glutathione depletion and liver cell necrosis (Miner and Kissinger, 1979).

Warnings or educational campaigns highlighting the inadequate uses of paracetamol proposed by regulatory bodies have been conducted to reduce poisoning rates in the United States (FDA, 2017). Although the risks of paracetamol are well known, estimates of paracetamol poisoning have been poorly investigated in Brazil. The risk of this exposure does not seem to be lower in the country, as the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) warned in 2021 to the risk of drug-induced hepatitis after prolonged use or drug abuse in situations of indiscriminate use of paracetamol to relieve the adverse events of vaccines against COVID-19 (Brasil, 2021).

This study aimed to identify and analyze paracetamol poisoning in Brazil.

METHODS

Study Design

This is a descriptive retrospective study that used different information systems to obtain representative data about paracetamol poisoning in Brazil. Three database systems were assessed: the Brazilian Mortality Information System (SIM), the Hospital Information System (SIH), and the Brazilian Notifiable Diseases Surveillance System (SINAN). Table 1 summarizes the data collected from these three information systems.

Background

SIM was created by the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS) and implemented in Brazil in 1975 by the Ministry of Health. The system combines statistical information from death forms recorded at the municipal, state and federal levels of public health management. The death form is standardized, filled in by the physician and collected by the Municipal or State Health Department. It is a free file transfer protocol (FTP) system, and allows users to view files and join files from different periods as a historical series, combining them into the same file.

SIH processes hospital admission records from the Unified Health System (SUS) patients in Brazil. Each record has a Hospital Admission Authorization, allowing the payment of fixed amounts for hospital and medical procedures by the SUS. This system displays municipal and state data obtained from the Ministry of Health website by free FTP system.

SINAN receives data from disease investigations of compulsory reporting; its updating is mandatory at the municipal, state, and federal levels. Poisoning cases treated at health services involve compulsory reporting in Brazil, which must be made in SINAN system. Consolidated data can be freely accessed via DATASUS. The poisoning agent insertion in the system happens by free text and up to three agents under the trade name and three active ingredients can be provided, which may involve spelling mistakes.

Participants

This study assessed the cases of death from paracetamol poisoning between 1996 and 2019 from SIM under the codes of the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) as primary and secondary causes and probable circumstances of unnatural death, as follows: F55 (abuse of non-dependence-producing substances), T39 (poisoning by nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), X40 (accidental poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), X60 (intentional self-poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics), and Y10 (poisoning by and exposure to nonopioid analgesics, antipyretics and antirheumatics, undetermined intent); SUS admissions from 2008 to 2020 with primary and secondary diagnosis registered in SIH as F55, T39, X40, X60, and Y10, according to ICD-10; and cases of paracetamol poisoning between 2017 and 2020 reporting it as the toxic agent. The period defined was feasible considering data availability in FTP for each database system.

Variables

The primary outcomes were death (1996–2019), SUS admission (2008–2020), and poisonings treated and reported in health services (2017–2020). The independent variables were age (in years: <6, 6-16, 17-64, ≥65) and sex (male, female). For a better understanding of the poisoning causes, they were classified as "unintentional" (accidental, inadequate drug prescription, medication administration error, self-medication, drug abuse, and violence or homicide), "suicide attempt," and "not informed/ignored." The variable "state of residence" was also assessed in SINAN poisoning reports.

Data Source and Measurement

Data were obtained from the repositories and compiled in a Microsoft Excel® spreadsheet.

Because the toxic agent information is manually inserted in the SINAN form, paracetamol poisoning was identified by searching all names and spelling variations for paracetamol. We created a list of commercial presentations with paracetamol based on an inquiry in active and discontinued drug registries on the ANVISA website (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas) for this purpose. This inquiry was performed in September 2019 in both expired drug registrations and registrations in force.

The reports of poisoning cases in the SINAN were grouped by state and calculated by the respective population official estimate according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (http://ibge.gov.br). The rate of poisonings per million inhabitants for each state (federation unit) was calculated for 2017 to 2020.

Statistical Analysis

We used the SIM, SIH and SINAN databases to address different hypothesis about paracetamol poisoning. We investigated whether there is a difference in terms of age, sex and causes for each outcome. For each stratum, we calculated the percentage for each group by year and calculate the mean and standard error of these percentages over each assessed year. We performed two-tailed analysis of variance (ANOVA) for independent samples to detect any difference in each stratum and considered an alpha level of 0.05 to assign statistical significance. The rate of poisoning per 1 million inhabitants was described by federation unit and compared to the national average. The state rate was also plotted in map. All analyzes were performed in Microsoft Excel®.

RESULTS

A total of 492 deaths from paracetamol poisoning were identified in Brazil between 1996 and 2019, of which 183 were cases of suicide and 123 were accidental deaths ($p < 0.004$). Deaths were more frequent in the population over 17 years of age ($p < 0.001$, Table 2).

From 2008 to 2020, 5,666 admissions to due to paracetamol poisoning occurred in SUS hospitals. Women, adults and unintentional reason were the most affected stratum ($p < 0.001$, Table 2). Intentional use of paracetamol in suicide attempts represented 19.8% of admission in Brazilian public hospitals ($p < 0.001$, Table 2).

From 2017 to 2020, 515,539 poisoning cases were reported by Brazilian health services, of which 17,031 (3.3%) were paracetamol poisonings. Women and people aged between 17 and 64 years ($p < 0.001$) were more frequently seen in poisoning cases (Table 2). Suicide attempts accounted 20.4% of the reports ($p < 0.001$).

In the whole country, it was reported 20.3 cases of paracetamol poisoning per million inhabitants in this period. Paracetamol poisoning reports were concentrated in the South and Southeast regions (Figure 1). The state of Espírito Santo (ES), Southeast Region, had 2.3 times more cases than the national average (45.8 per million). In the South Region, the state of Paraná (PR) had 3.3 times more (67.2 per million) and Santa Catarina (SC), had 3.0 times more (61.6 per million) than the national average.

DISCUSSION

In Brazil, paracetamol exposures leading to poisonings and hospital admissions were higher among women and adults. When compared to unintentional poisoning, deaths from paracetamol exposures due to suicide were significantly higher. This research represents the first effort to bring an overall assessment of the dimension of paracetamol exposure in Brazil.

Despite the completeness of present investigation, our results are limited by the quality of the records. Although the mortality system (SIM) includes all deaths in Brazil, we suspect that there is underreporting. The ICD-10 included probably refers to acute exposures and/or more severe cases, with better investigations. It is also possible that suicides are underestimated, due to life insurance and inheritance issues. Only hospitalizations funded by the SUS were included. Hospitalizations paid for by the patient or by private health insurance could not be included. Brazil has 270,880 general beds, of which 66% are available for the SUS (Noronha et al., 2020). On the other hand, the first urgent and

TABLE 2 | Summary of paracetamol poisoning data obtained from different official records.

Variables	Mortality (1996–2019)		Admissions (2008–2020)		Poisoning reports (2017–2020)	
	Mean ± SE	p-value	Mean ± SE	p-value	Mean ± SE	p-value
Age (years)	—	<0.001*	—	<0.001*	—	<0.001*
<6	7.3 ± 1.6	—	12.6 ± 0.9	—	6.2 ± 0.8	—
6–16	5.1 ± 1.2	—	13.4 ± 0.9	—	21.5 ± 0.6	—
17–64	71.1 ± 3.0	—	69.7 ± 1.4	—	71.4 ± 1.2	—
≥65	16.6 ± 2.0	—	4.4 ± 0.4	—	0.9 ± 0.1	—
Sex	—	0.611**	—	<0.001**	—	<0.001**
Male	50.9 ± 2.5	—	42.9 ± 2.5	—	25.8 ± 0.6	—
Female	49.1 ± 2.5	—	57.1 ± 2.5	—	74.2 ± 0.6	—
Cause of exposure	—	<0.004***	—	<0.001***	—	<0.001***
Suicide	37.3 ± 2.7	—	19.8 ± 4.2	—	20.4 ± 1.8	—
Unintentional	25.7 ± 3.5	—	80.2 ± 4.2	—	79.6 ± 1.8	—
Not reported/ignored/ other	37.0 ± 3.1	—	—	—	—	—

*p value from ANOVA, for age; **p value from ANOVA, for sex; and ***p value from ANOVA, for cause.

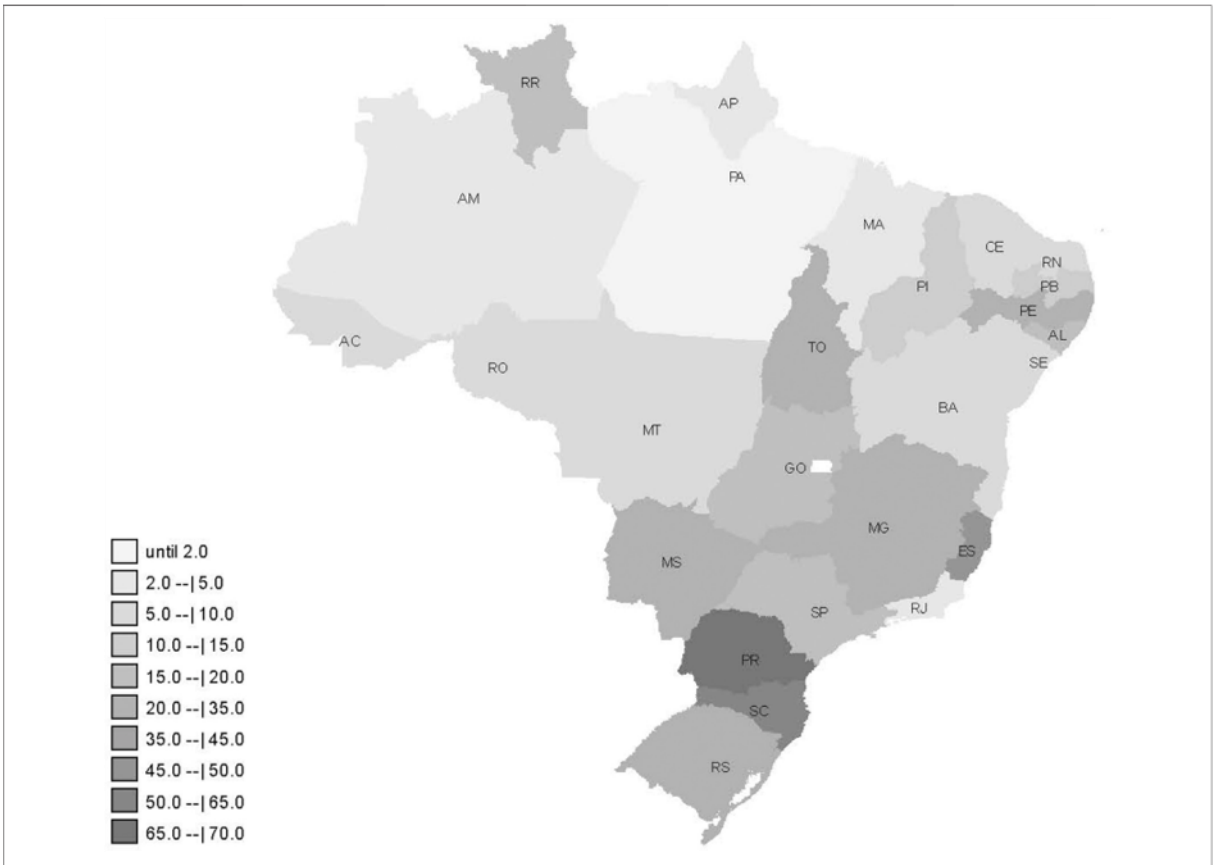


FIGURE 1 | Distribution of paracetamol poisoning cases per million inhabitants reported from 2017 to 2020 in Brazil.

emergency care, common in cases of intoxication, is virtually covered only by the SUS. Reports of poisoning treated in Brazilian health services—public or private—are mandatory and would include more serious cases requiring medical care, and lack representativeness of all poisoning cases. Non-standardization of the SINAN form in its toxic agent information field may lead to

failed records and possible information bias. The retrospective design based on administrative databases also impacts the reliability of the findings. Poisoning data identification and analysis in official databases, similar to present effort, are widely used as a surveillance method in other countries (Nourjah et al., 2006; Gedeborg et al., 2017) and are considered valuable sources to assess the magnitude of the problem.

Deaths, hospital admissions, and poisoning reports due to paracetamol exposure were predominant among adults, a scenario that is similar to what was observed in Sweden in 2000–2013 (Gedeborg et al., 2017), Germany in 2007–2018 (Daly et al., 2020), England in 2004–2014 (Casey et al., 2020), and Algeria in 2010–2017 (restricted to one hospital) (Chefirat et al., 2020).

Paracetamol administration above the maximum recommended dose of 4 g/day and chronic use for pain control are the main causes of poisoning among adults in the United States (Blieden et al., 2014). Therapeutic effects of paracetamol such as analgesia and antipyretics are considered safe and accepted (Bertolini et al., 2006), which makes it possible to use it in a wide age range, from young children to elderly people, to control fever and pain (WHO, 2019b), preferable to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), to avoid gastric irritation. It was considered a first choice drug for pain control by the American Pain Society in conjunction with the American College of Physicians along with NSAIDs in pain control (Chou et al., 2007). Easy access, no prescription required, and self-medication favor poisoning. The use of paracetamol to control pain in osteoarthritis is known and often indicated due to its safety when compared to NSAIDs (Shah and Mehta, 2012). Chronic pain management in these conditions should use a combination of pharmacological and non-pharmacological treatments (physical and occupational therapies, behavioral and cognitive therapies, nutritional therapy, among others) (Borenstein et al., 2017), which can help patients live with chronic pain and avoid opioid dependence or drug poisoning (Kjartansdottir et al., 2012; Conaghan et al., 2019).

Regulatory agencies in settings with high rates of suicide attempts and suicide with paracetamol propose alternatives such as limitations to the amount sold over-the-counter, restricting sales to medical prescription, and changes in commercial packaging to mitigate the risks (Gunnell et al., 2000). In Brazil, drug combinations of paracetamol with opioid analgesics has special control, such as the compounds of paracetamol associated with tramadol and codeine (Brasil, 1998). During the opioid overdose crisis, the United States Food and Drug Administration decreased the concentration of paracetamol in the commercial presentation of paracetamol and hydrocodone after a public consultation to reduce cases of paracetamol poisoning (Blieden et al., 2014).

Hospital admissions caused by paracetamol poisoning were more frequent among women in Brazil. In a multicenter study conducted in England from 2011 to 2014, women presented higher rates of paracetamol poisoning than men (Casey et al., 2020). Men had a higher death rate despite lower admissions than women due to higher doses of paracetamol. Mental health problems such as depression are more frequent in women (WHO, 2013) than men. Factors such as social context, failure to seek help for mental health issues, and skills and access to weapons between men and women (Möller-Leimkühler, 2003) explain the double rate of consummated suicide in men (WHO, 2019a), while the frequency of suicide attempts is higher in women (Canetto and Sakinofsky, 1998). Psychological and social factors and cultural characteristics also influence the means used in suicide attempts by men and women, which are more lethal in men (Varnik et al., 2011; Mergl et al., 2015).

Hospital admissions due to unintentional poisoning were more frequent than intentional exposure to paracetamol. On the other hand, when analyzing deaths, suicide attempts were more frequent. The indiscriminate use of medication to control pain increases unintentional poisoning, with simultaneous administration of two or more formulations with paracetamol (Larson et al., 2005). Poor knowledge of consumers about adverse events related to the drug may also increase risks and unintentional poisoning (Daifallah et al., 2021). In addition to the consumption of different compounds with acetaminophen, easy access without a prescription, and self-medication, the concomitant use with alcohol further damages the liver function and increases the risk of unintentional poisoning (Kane et al., 2012; Kjartansdottir et al., 2012; Hawton et al., 2019). In 2016, unintentional poisoning using different toxic agents caused 100,000 deaths worldwide (WHO, 2019c) and medicines were the main cause of admissions, mainly among adults (Yehya et al., 2020).

Paracetamol poisoning in Brazil was more concentrated in the South and Southeast regions. These regions have higher Human Development Index and per capita income (Organização das Nações Unidas, 2021). They also have more Poison Control Centers. These aspects culturally influence the number of reports in health services, recognition the importance of this condition and its mandatory reporting. In the American context, population characteristics–such as ethnicity, race, educational level, population with the largest number of children, and per capita income–influenced the number of toxic exposure reports in the Poison Control Centers (Litovitz et al., 2010). Differences in the accessibility and structure of services can also affect reporting rates and types (Laborde, 2004). Unlike the United States, Brazil has a public healthcare system, accessible to all Brazilians, despite its budgetary underfunding.

Given the consumption of paracetamol in the Brazilian population, further studies on paracetamol poisoning could assess data from all Poison Control Centers in Brazil such as performed for pesticides in 2017 (Okuyama et al., 2020) and the association of paracetamol with other drugs, such as codeine and tramadol, which are used to control moderate pain.

CONCLUSION

The results found in this study indicate that cases of paracetamol exposure are a reality in the Brazilian scenario and exposure are a

concern for avoidable poisoning, hospital admission and deaths. The adult population was more affected by paracetamol poisoning leading to death, and was also the most frequent group in SUS admissions and healthcare services due to paracetamol poisoning in Brazil. Women and unintentional causes were more common in public hospital admissions and in poisonings treated in Brazilian healthcare services. Deaths were higher due to suicide. Estimates of paracetamol poisoning should be based on more accurate data that allows surveillance, monitoring and mechanisms to avoid cases of chronic exposure and suicide.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JO, TG and MS designed the work, analyzed and interpreted the data, and drafted the manuscript.

REFERENCES

Benlamkaddem, S., Iken, I., Houari, N., Elbouazzaoui, A., Boukatta, B., Sbai, H., et al. (2018). Paracetamol Self-Poisoning: when Oral N-Acetylcysteine Saves Life? a Case Report. Pan Afr. Med. J. 29, 83. doi:10.11604/pamj.2018.29.83.10595

Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., and Leone, S. (2006). Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Rev. 12, 250–275. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250

Bizovi, K., and Smilkstein, M. (2002). "Acetaminophen," in. Editor F. N. Goldfrank Lr and N Lewin. (New York: McGraw-Hill), 480–501.in Goldfrank's Toxicologic Emergencies.

Blieden, M., Paramore, L. C., Shah, D., and Ben-Joseph, R. (2014). A Perspective on the Epidemiology of Acetaminophen Exposure and Toxicity in the United States. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 7, 341–348. doi:10.1586/17512433.2014.904744

Borenstein, D. G., Hassett, A. L., and Pisetsky, D. (2017). Pain Management in Rheumatology Research, Training, and Practice. Clin. Exp. Rheumatol. 107, 2–7.

Brasil (2019b). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018", (ed.) C.D.R.D.M.D.M. (Cmed). (Brasília). http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2018/c24aacbf-4d0c-46a7-bb86-b92c170c83e1 (Accessed January 01, 2020).

Brasil (2019a). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED". (Brasilia). https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol (Accessed July 12, 2021).

Brasil (2021). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Informações Técnicas: ANVISA alerta para os riscos do uso indiscriminado de paracetamol". ANVISA. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-riscos-do-uso-indiscriminado-de-paracetamol (Accessed July 12, 2021).

Brasil (1998). Ministério da Saúde - Secretaria da Vigilância Sanitária - Portaria 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos a controle especial. Brasilia: Diário Oficial da União.

Buckley, N. A., Whyte, I. M., O'connell, D. L., and Dawson, A. H. (1999). Activated Charcoal Reduces the Need for N-Acetylcysteine Treatment after Acetaminophen (Paracetamol) Overdose. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 37, 753. 757. doi:10.1081/clt-100102452

Canetto, S. S., and Sakinofsky, I. (1998). The Gender Paradox in Suicide. Suicide Life Threat Behav. 28, 1–23.

Casey, D., Geulayov, G., Bale, E., Brand, F., Clements, C., Kapur, N., et al. (2020). Paracetamol Self-Poisoning: Epidemiological Study of Trends and Patient Characteristics from the Multicentre Study of Self-Harm in England. J. Affective Disord. 276, 699–706.

Chefirat, B., Zergui, A., Rahmani, C., Belmessabih, M. N., and Rezk-Kallah, H. (2020). Acute Paracetamol Poisonings Received at the Oran University Hospital. Toxicol. Rep. 7, 1172–1177. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006

Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Jr, Shekelle, P., et al. (2007). Physicians, C.E.a.S.O.T.a.C.O., and Panel*, T.a.C.O.P.a.P.S.L.B.P.GDiagnosis and Treatment of Low Back Pain: a Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann. Intern. Med. 147, 478–491. doi:10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006

Conaghan, P. G., Arden, N., Avouac, B., Migliore, A., and Rizzoli, R. (2019). Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? Drugs Aging 36, 7–14. doi:10.1007/s40266-019-00658-9

Daifallah, A., Jabr, R., Al-Tawil, F., Elkourdi, M., Salman, Z., Koni, A., et al. (2021). "An Assessment of Parents' Knowledge and Awareness Regarding Paracetamol Use in Children: a Cross-Sectional Study from Palestine.BMC Public Health 21, 380. doi:10.1186/s12889-021-10432-5

Daly, C., Griffin, E., Mcmahon, E., Corcoran, P., Webb, R. T., Ashcroft, D. M., et al. (2020). Paracetamol-related Intentional Drug Overdose Among Young People: a National Registry Study of Characteristics, Incidence and Trends, 2007–2018. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 56, 773–781. doi:10.1007/s00127-020-01981-y

Fda (2017). Acetaminophen Information [Online]. Maryland.Available at: https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/acetaminophen-information (Accessed September 12, 2021)..

Gedeborg, R., Svennblad, B., Holm, L., Sjogren, H., Bardage, C., Personne, M., et al. (2017). "Increased Availability of Paracetamol in Sweden and Incidence of Paracetamol Poisoning: Using Laboratory Data to Increase Validity of a Population-Based Registry Study. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 26, 518–527. doi:10.1002/pds.4166

Ghanem, C. I., Perez, M. J., Manautou, J. E., and Mottino, A. D. (2016). Acetaminophen from Liver to Brain: New Insights into Drug Pharmacological Action and Toxicity. Pharmacol. Res. 109, 119–131. doi:10.1016/j.phrs.2016.02.020

Gunnell, D., Murray, V., and Hawton, K. (2000). Use of Paracetamol (Acetaminophen) for Suicide and Nonfatal Poisoning: Worldwide Patterns of Use and Misuse. Suicide Life Threat Behav. 30, 313–326.

Hawton, K., Ferrey, A., Casey, D., Wells, C., Fuller, A., Bankhead, C., et al. (2019). Amsterdam.Relative Toxicity of Analgesics Commonly Used for Intentional Self-Poisoning: A Study of Case Fatality Based on Fatal and Non-fatal Overdoses", J. Affect Disord. 246, 814–819. doi:10.1016/j.jad.2019.01.002

Kane, A., Mitchell, S. J., Carroll, P. R., Matthews, S., and Hilmer, S. N. (2012). "Characteristics of Older and Younger Patients with Suspected Paracetamol Toxicity", Australas. J. Ageing. 2012/09/07 ed. (Melbourne).

Kjartansdottir, I., Bergmann, O. M., Arnadottir, R. S., and Bjornsson, E. S. (2012). Paracetamol Intoxications: a Retrospective Population-Based Study in Iceland, Scand. J. Gastroenterol. 47, 1344. 1352. doi:10.3109/00365521.2012.703236

Kwan, D., Bartle, W. R., and Walker, S. E. (1995). Abnormal Serum Transaminases Following Therapeutic Doses of Acetaminophen in the Absence of Known Risk Factors. Dig. Dis. Sci. 40, 1951. 1955. doi:10.1007/bf02208663

Laborde, A. (2004). New Roles for Poison Control Centres in the Developing Countries. Toxicology 198, 273. 2004/05/13 ed. (Ireland). doi:10.1016/j.tox.2004.02.002

Larson, A. M., Polson, J., Fontana, R. J., Davern, T. J., Lalani, E., Hynan, L. S., et al. (2005). Acetaminophen-induced Acute Liver Failure: Results of a United States Multicenter, Prospective Study. Hepatology 42, 1364–1372. doi:10.1016/0006-2952(79)90123-0

Litovitz, T., Benson, B. E., Youniss, J., and Metz, E. (2010). Determinants of U.S. Poison center Utilization. Clin. Toxicol (Phila) 48, 449–457.

Mergl, R., Koburger, N., Heinrichs, K., Szekely, A., Toth, M. D., Coyne, J., et al. (2015). What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of

Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. PLoS One 10, e0129062. doi:10.1371/journal.pone.0129062

Miner, D. J., and Kissinger, P. T. (1979). Evidence for the Involvement of N-Acetyl-P- Quinoneimine in Acetaminophen Metabolism. Biochem. Pharmacol. 28, 3285–3290. doi:10.1016/0006-2952(79)90123-0

Möller-Leimkühler, A. M. (2003). The Gender gap in Suicide and Premature Death or: Why Are Men So Vulnerable? Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 253, 1–8. doi:10.1007/s00406-003-0397-6

Noronha, K., Guedes, G. R., Turra, C. M., Andrade, M. V., Botega, L., Nogueira, D., et al. (2020). Rio de Janeiro.The COVID-19 Pandemic in Brazil: Analysis of Supply and Demand of Hospital and ICU Beds and Mechanical Ventilators under Different Scenarios. Cad Saude Publica. 36, e00115320. doi:10.1590/0102-311x00115320

Nourjah, P., Ahmad, S. R., Karwoski, C., and Willy, M. (2006). Estimates of Acetaminophen (Paracetomal)-Associated Overdoses in the United States. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 15, 398–405. doi:10.1002/pds.1191

Okuyama, J. H. H., Galvão, T. F., and Silva, M. T. (2020). Poisoning and Associated Factors to Death from Pesticides. Rev Bras Epidemiol, 23. Brazil: case-control study, e200024. doi:10.1590/1980-549720200024

Organização das Nações Unidas (2021). Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento Brasil. Brasilia: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Available at: https://www.br.undp.org/ (Accessed January 01, 2020).

Park, B. K., Dear, J. W., and Antoine, D. J. (2015). Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. BMJ Clin. Evid.

Parry, M. J., Isoniemi, H., Koivusalo, A. M., and Hoppu, K. (2018). Increased Acetaminophen Related Calls to Finnish PIC Better Reflect Acetaminophen Sales Than Serious Poisonings. Clin. Toxicol. (Phila) 56, 209–215. doi:10.1080/15563650.2017.1359619

Shah, S., and Mehta, V. (2012). Controversies and Advances in Non-steroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Analgesia in Chronic Pain Management. Postgrad. Med. J. 88, 73–78. doi:10.1136/postgradmedj-2011-130291

Sheridan, D. C., Hendrickson, R. G., Lin, A. L., Fu, R., and Horowitz, B. Z. (2017). Adolescent Suicidal Ingestion: National Trends over a Decade. J. Adolesc. Health 60, 191–195. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.09.012

Stravitz, R. T., and Lee, W. M. (2019). Acute Liver Failure. Lancet 394, 869–881. doi:10.1016/S0140-6736(19)31894-X

Värnik, A., Sisask, M., Värnik, P., Wu, J., Kõlves, K., Arensman, E., et al. (2011). Drug Suicide: a Sex-Equal Cause of Death in 16 European Countries. BMC Public Health 11, 61. doi:10.1186/1471-2458-11-61

WHO (2019a). Suicide in the World: Global Health Estimates. Geneve: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/326948 (Accessed January 01, 2019).

WHO (2019b). World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1 (Accessed January 02, 2019).

WHO (2013). World Health Organization: Mental Health Action Plan 2013–2020. Available at: https://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/en/ (Accessed January 01, 2020).

WHO (2019c). World Health Statistics 2018: Monitoring Health for the SDGs. Available at: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/ (Accessed January 01, 2020).

Yehya, A., Albals, D., Issa, R., and Fawadleh, A. (2020). Retrospective Assessment of Acute Poisoning Incidents by Pharmaceutical Agents in Jordan: Data from Pharmacy One™ Poison Call Center, 2014 to 2018—Part II. Pharmacol. Res. Perspect. 8, e00583. doi:10.1002/prp2.583

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors, and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 JHH, TF and MT. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

APÊNDICE D – Resumo publicado: Pharmacoepidemiology & Drug Safety

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety

VOLUME 30 SUPPLEMENT 1 AUGUST 2021

Abstracts of the 37th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management
Virtual
August 23, 2021

Disclaimer
This abstract book has been produced using author-supplied copy. Editing has been restricted to some corrections of spelling and style where appropriate. The publisher assumes no responsibility for any claims, instructions, methods or drug dosages contained in the abstracts. It is recommended that these are verified independently.

The contents contained herein are correct at the time of printing and may be subject to change.

WILEY

30(S1) 1–462(2021) ISSN 1053-8569

PDS Pharmacoepidemiology & Drug Safety VOLUME 30 SUPPLEMENT 1 AUGUST 2021

CONTENTS

3 ISPE Annual Meeting Abstracts

401 ISPE MidYear 2021

422 AfRIG 2021 Virtual Meeting

440 Author Index

Estimates of paracetamol poisoning in Brazil: Analysis of official records

Track: Drug Utilization Research

Julia Hiromi Hori Okuyama[1]; Taís Freire Galvão[2]; Marcus T Silva[3]
[1]*Pharmaceutical Sciences Graduate Course, University of Sorocaba, Brazil - UNISO;* [2]*Faculty of Pharmaceutical Sciences, State University of Campinas, Brazil;* [3]*University of Sorocaba, Brazil*

Background: Paracetamol related poisoning are researched in several countries. Despite the high consumption of paracetamol, Brazil lacks analyses paracetamol poisoning.

Objectives: To describe paracetamol poisoning in Brazil.

Methods: A cross section study of official records' paracetamol poisoning, available from 1996 to 2018 in the Mortality Information System (SIM), Hospital Information System (SIH) and Notifiable Diseases Information System (SINAN). In SIM and SIH, records with codes F55, T39, X40, X60 and Y10 of ICD-10 were included. At SINAN, all commercial and discontinued paracetamol products were identified and recoded. Possible spelling errors were identified when checking products. The records were stratified according to age, sex and intentionality. From the annual data and by federation state, the mean and standard error of paracetamol poisoning in each stratum was calculated. The SIM, SIH and SINAN cases per 100,000 inhabitants were calculated by municipality and region and compared to the national average.

Results: 409 records were identified in SIM, 4,961 in SIH and 3,831 in SINAN. Deaths were more frequent in adults (71.3% ± 0.03), men (51.6% ± 0.03) and in suicide attempts (36.5% ± 0.03). Hospitalizations were more frequent among adults (69.1% ± 0.02), women (55.7% ± 0.03) and unintentional motivation (78.2% ± 0.05). Notifications of poisoning were more frequent in adults (67.6% ± 2.4), women (75.2% ± 2.1) due to unintended causes (68.8% ± 3.5). The most frequent regions were the South (102%) and the Southeast (15%) with results above the national average.

Conclusions: Economically active people suffered more intoxications. The results demonstrate that men and suicide attempts have had greater lethality in recent decades.

Estimation of adverse events scale relating Korean medicine in Korea

Track: Pharmacovigilance

Yeonju Woo
Sangji University

Background: Korea has a dualized health care system of conventional medicine and traditional Korean Medicine[KM], and both were being used to treat various diseases. It has established pharmacovigilance [PV] system well in conventional medicine, but KM has not equipped Pharmacovigilance system yet, so KM has few information on adverse events[AEs].

Objectives: This study was performed to estimate AEs scale relating KM, such as acupuncture, moxibustion, cupping, pharmacopuncture, herbal medicine, and manual therapy using Korean Medicine Utilization and Herbal Medicine Consumption Survey 2017[KMUHMCS], one of the Korean National statistics.

Methods: Using KMUHMCS, the number of inpatients and outpatients who experienced AEs was calculated. The proportion of patients who experienced AEs during the last 1 year was calculated and then, the number of AEs relating KM was estimated by complex sampling analysis.

Results: A total of 1,010 outpatients and 904 inpatients were included in KMUHMCS. The number of patients who had experienced AEs in the past 1 year was 28 (16 for outpatients, 12 for inpatients). One patient could experience multiple types of AEs, total case of AEs is 31 cases – 9 cases in skin and appendages disorders (eg. bruise, rash, pain, pruritus, heat sensation), 7 cases in kidney system disorders (eg. edema), 6 cases in gastro-intestinal system disorders (eg. dyspepsia, diarrhea), 4 cases in cardiovascullar system disorders (eg. palpation), 2 cases in nervous system disorders (eg. insomnia, hemiplegia), 2 cases in respiratory system disorders (eg. dyspnea), and 1 case in unspecified AE. There is no case in liver & billary system disorders (eg. jaundice). By consideration for the complex sample survey, the rate of outpatients who had experienced AEs in the past 1 year was estimated at 0.706% and 1.386% in inpatients. When applied to the entire population of Korea, estimating the annual number of AEs relating KM was 96,367 (35,891-165,842) patients in Korea, 94,202 (35.426 – 152,978) in outpatients, and 2,165 (465 – 3,864) in inpatients.

Conclusions: From the results of this study, it was possible to estimate the scale of AEs relating KM, and suggesting that it is necessary to establish its management system.

Evaluating physician knowledge of risks and safe use of rivaroxaban

Track: Benefit-Risk Assessment, Communication, and Evaluation (BRACE)

Laurie Zografos[1]; Yanina Balabanova[2]; Kiliana Suzart-Woischnik[2]; Elizabeth B Andrews[1]; Brian Calingaert[1]; Kim H Davis[1]; Dan Wolin[1]; Kate Nelson[1]; Andrea Horvat-Broecker[2]; Christine Tarenz[2]
[1]*RTI Health Solutions;* [2]*Bayer AG*

Background: Rivaroxaban is a non-vitamin K oral anticoagulant with several indications including the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation and the treatment and prevention of deep vein thrombosis, both approved in Europe in 2011. As part of a safety risk management plan revision, a prescriber guide (PG) and patient alert card were distributed in Europe to provide education on key safety information.

Objectives: To measure whether prescribers received the PG and evaluate their knowledge of key safety messages for the indications of interest.

APÊNDICE E - Resumo publicado: Anais do 11º Congresso Brasileiro de Epidemiologia

EPI 2021

Anais do 11 º Congresso Brasileiro de Epidemiologia

ISSN: 2594-6293

Login

11º CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA

Apresentação
Comissões
Normas de Publicação
Cartas e Moções
Premiações
Trabalhos
Autores
Eixos temáticos
Programação
Contato

INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL NO BRASIL: ANÁLISES DOS REGISTROS OFICIAIS, 1996-2018

Julia Hirami Hori Okuyama Tais Freire Galvão Marcus Tolentino Silva

Vol 2, 2021 - 142111

Pôster Eletrônico - PE42 - Farmacoepidemiologia (TODOS OS DIAS)

COMO CITAR ESSE TRABALHO?

Resumo

Objetivo: Descrever as intoxicações por paracetamol no Brasil. Métodos: Análise dos registros disponíveis entre 1996 a 2018 no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). No SIM e SIH foram incluídos registros com códigos F55, T39, X40, X60 e Y10 do CID-10. No SINAN procedeu-se identificação e recodificação de todos os produtos comerciais e descontinuados do paracetamol. Os registros foram estratificados de acordo com a faixa etária, sexo e intencionalidade. A partir dos dados anuais e por unidade da federação, calculou-se a média e o erro-padrão de intoxicações por paracetamol em cada estrato. Os casos do SIM, SIH e SINAN por 100.000 habitantes foram calculados por município e por região e comparados à média nacional. Resultados: Identificaram-se 409 registros no SIM, 4.961 no SIH e 3.831 no SINAN. Os óbitos foram mais frequentes em adultos (71,3% ±0,03), homens (51,6% ±0,03) e em tentativas de suicídio (36,5% ±0,03). Nas internações houve maior frequência entre adultos (69,1% ±0,02), mulheres (55,7% ±0,03) e motivação não intencional (78,2% ±0,05). As notificações de intoxicação foram mais frequentes em adultos (67,6% ±2,4), mulheres (75,2% ±2,1) por causa não intencional (68,8% ±3,5). As regiões com mais frequência foram Sul e Sudeste com resultado acima da média nacional de 102 e 15%, respectivamente. Conclusão: Pessoas economicamente ativas sofreram mais intoxicações. Homens e tentativas de suicídio tiveram maior letalidade nas últimas décadas.

Eixo Temático

- Farmacoepidemiologia

Disponível em: <https://proceedings.science/epi-2021/papers/intoxicacoes-por-paracetamol-no-brasil--analises-dos-registros-oficiais--1996-2018> Acesso em: 24 jan. 2022.

APÊNDICE F - Comprovante de resumo aprovado

11º Congresso Brasileiro de Epidemiologia
Formato digital - /
22 a 26 de novembro de 2021

COMPROVANTE DE TRABALHO APROVADO

Trabalho nº 32872

Prezado(a) JULIA HIROMI HORI OKUYAMA

O trabalho intitulado **INTOXICAÇÕES POR PARACETAMOL NO BRASIL: ANÁLISES DOS REGISTROS OFICIAIS, 1996-2018** dos autores JULIA HIROMI HORI OKUYAMA; TAÍS FREIRE GALVÃO; MARCUS TOLENTINO SILVA foi aprovado para a apresentação no **11º Congresso Brasileiro de Epidemiologia** na modalidade **Pôster Eletrônico**.

Comissão Cientifica

Rio de Janeiro, 02/11/2021

Associação Brasileira de Saúde Coletiva - ABRASCO
CNPJ: 00.665.448/0001-24

APÊNDICE G – Artigo: Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

Interações medicamentosas graves relacionadas às intoxicações por paracetamol

Julia Hiromi Hori Okuyama, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0002-5862-7928
Letícia Mariano Lagemann, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0001-5225-2865
Marcus Tolentino Silva, Universidade de Sorocaba
ORCID: 0000-0002-7186-9075

Introdução

A utilização do medicamento certo para as necessidades clínicas individuais, em doses e períodos corretos, ao menor custo individual e coletivo, segue os preceitos do uso racional de medicamentos[1]. Novos fármacos podem propiciar uma melhor sobrevida da população, desde que sejam ef cazes, seguros e ef cientes.

É comum observarmos uso simultâneo de dois ou mais medicamentos na população em geral[1]. Diferentes prescritores de distintas categorias e especialidades ignoram, por vezes, a existência do uso corrente de medicamentos, circunstanciado pela falta de um sistema de informação. Outro fator importante é a automedicação, já perpetuada de forma cultural na sociedade e que nem sempre é consequência do baixo poder aquisitivo ou da precariedade dos serviços de saúde. O uso irracional de medicamentos, principalmente daqueles de fácil aquisição e de venda livre ao público, é impulsionado pelo *marketing* farmacêutico. Tais elementos combinam-se e são independentes. Assim, tem-se observado o consumo exacerbado de medicamentos e a associação inoportuna entre eles e, consequentemente, o aumento de eventos indesejados como as intoxicações[2].

Evidências quanto à intoxicação por medicamentos são frequentes e o paracetamol

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

f gura como protagonista em muitos países[3]. Conhecer as características que favorecem esses desfechos, como a acessibilidade, o excesso de apresentações comerciais com paracetamol, a farmacologia, o perf l dos intoxicados (fatores de risco), o cenário atual e os tratamentos das intoxicações, são informações importantes para os prof ssionais da saúde e a população em geral. O presente artigo tem como objetivo discutir a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol.

Paracetamol: características, ação e metabolização

Reconhecido como um medicamento comum para o tratamento de dor e febre, o paracetamol teve sua composição química sintetizada por Morse em 1878[4] e foi utilizado clinicamente por von Mering em 1887[5], mas logo foi abandonado por uma suposta toxicidade. Sua utilização como analgésico ocorreu apenas na década de 1950, nos Estados Unidos, e foi amplamente disseminada na década de 1970 com melhores dados de segurança. Atualmente, o paracetamol é um dos medicamentos da classe dos analgésicos e antipiréticos mais consumidos no Brasil e no mundo[6,7]. Em 2018, o seu princípio ativo f gurou entre as 20 apresentações mais comercializadas no Brasil, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária[8].

Em comparação aos opiáceos, o paracetamol tem pouca ação analgésica no controle da dor intensa e tem limitado efeito respiratório. Apesar de estar associado a maior segurança gastrointestinal, seus efeitos em processos inf amatórios são incipientes quando comparados com os anti-inf amatórios não esteroidais (AINEs)[9]. Por se tratar de um medicamento de venda livre, o paracetamol é muito utilizado nos casos de dores leves a moderadas e, também, como antipirético – principalmente em crianças e em gestantes[10]. O uso contínuo e exagerado se torna algo comum, por ser um medicamento de fácil acesso e de baixa percepção sobre sua toxicidade – que pode ser acentuada quando associada a outras substâncias[11,12]. Embora o paracetamol seja usado com segurança por milhões de pessoas a cada ano, doses elevadas resultam em efeitos adversos importantes[13].

Comercialmente, o paracetamol é disponível como agente único e, também, em combinações de doses f xas com outros fármacos. Apesar de ser amplamente estudado, o seu mecanismo de ação ainda é pouco conhecido. A absorção ocorre no trato gastrointestinal, maioritariamente no nível do intestino delgado. Do que foi absorvido, cerca de 90% são metabolizados através da conjugação com ácido glucurônico e sulfato em metabólitos não tóxicos excretados pelos rins. Os 10% restantes são oxidados pelo citocromo P-450, que forma o composto tóxico N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), o qual é inativado por conjugação com glutationa. Em doses altas de paracetamol, as reservas de glutationa se esgotam e ocorre o acúmulo do NAPQI, que se liga a macromoléculas vitais do fígado, levando à hepatotoxicidade[14].

As evidências sobre os efeitos da interação medicamentosa do paracetamol com outros fármacos são de baixa qualidade, já que ensaios clínicos randomizados com essa f nalidade são escassos[14]. Atualmente, a polifarmácia é comum e o risco de interação deve ser considerado, já que o medicamento é frequentemente utilizado em todas as faixas etárias. Na maior parte das vezes, os mecanismos de interação alteram a farmacocinética do paracetamol, seja na absorção pela modif cação do esvaziamento gástrico, ou na competição da metabolização hepática feita pelo citocromo P-450, que muda a concentração plasmática do metabólito NAPQI[14].

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

Intoxicações relacionadas ao paracetamol

O paracetamol foi aprovado para uso clínico na década de 1950, mas as preocupações referentes à sua segurança só se intensificaram na década de 1980 quando, mundialmente, o consumo do medicamento ultrapassou o do ácido acetilsalicílico[15]. Conforme o aumento no consumo, notificações relacionadas a hepatotoxicidade e à insuficiência hepática aumentaram nos Estados Unidos, no Reino Unido e em vários outros países[16,17,18].

Os casos de intoxicação podem ser classificados como intencionais ou não intencionais. Os casos intencionais relacionam-se ao uso acima da posologia aprovada pelos órgãos regulatórios, usualmente em dose única, que é facilitada pelo seu acesso e baixo custo. Os casos de intoxicação não intencionais ocorrem em adultos e crianças, e correspondem aos usos de forma indevida, em doses inadequadas por período prolongado. Isto ocorre por falta de informação sobre o medicamento ou ainda por prescrição inapropriada.

Altas concentrações plasmáticas do paracetamol são observadas na associação com analgésicos opiáceos, devido ao efeito narcótico de retardar o esvaziamento gástrico[19]. Estudo que analisou o controle da dor com paracetamol e ibuprofeno no pré-operatório de amigdalectomia e adição de tramadol no pós-operatório observou a duração analgésica prolongada[20].

Relatos sobre toxicidade a partir da indução enzimática do citocromo P-450 pelo uso concomitante de álcool, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e zidovudina com o paracetamol são controversos[14]. Mas os casos de hepatotoxicidade são evidenciados em uso de doses não terapêuticas e em casos de intencionalidade[21]. Assim, recomenda-se prudência no uso concomitante por falta de evidências quanto à dose segura no contexto do uso crônico de álcool[22].

Sistemas de informação e intoxicações associadas a interações medicamentosas graves no Brasil

Os sistemas de informação contendo casos de intoxicação pelo uso de medicamentos, no Brasil ainda são deficitários em qualidade, confiabilidade e disponibilidade para uma adequada vigilância sanitária e epidemiológica. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é provido por notificações de doenças, agravos e intoxicações de notificação obrigatória pelos profissionais da saúde. Os registros de notificação em campos abertos e sem padronização no SINAN permitem erros e dificultam uma correta interpretação dos dados[23]. Para uma melhor análise de estimativas sobre intoxicações, os registros necessitam ser recodificados nos bancos, caso a caso, para uma correta identificação dos agentes químicos envolvidos e categorização por classes ou grupos farmacológicos, em casos de medicamentos. Uma classificação mais adequada, como o uso da Denominação Comum Brasileira[24] é imprescindível, por utilizar o nome genérico, de uso público e reconhecido cientificamente. A seguir, apresentamos uma investigação baseada nos casos de intoxicação por paracetamol disponíveis no SINAN, com o intuito de mapear as interações medicamentosas graves[25].

No Brasil, de acordo com os registros do SINAN de 2017, ocorreram 3.831 intoxicações com paracetamol. Destas, foi possível identificar 763 associações com outros medicamentos. Após limpeza e recodificação do banco, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*, a gravidade das possíveis interações foi analisada de acordo com o *Micromedex®*. Houve maior prevalência de interações medicamentosas graves na população entre 18-36 anos (54%), mulheres (77%) e nas regiões Sul e Centro-Oeste (10%)[25]. Estas intoxicações parecem ser mais

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

frequentes no último trimestre do ano (outubro, novembro e dezembro, em comparação aos demais meses, com 2,9 casos/dia) e nos dias de semana (segunda a sexta-feira, em comparação aos sábados e domingos, com 2,3 casos/dia). A cada dez intoxicações por paracetamol registradas no SINAN, uma envolveu interação medicamentosa grave. Tais interações aumentaram conforme o aumento da idade e tentativas de suicídio. Observou-se também que as interações medicamentosas graves ocorreram 2,56 vezes mais quando a associação envolveu analgésicos e 4,04 vezes mais na presença de AINEs (Figura 1).

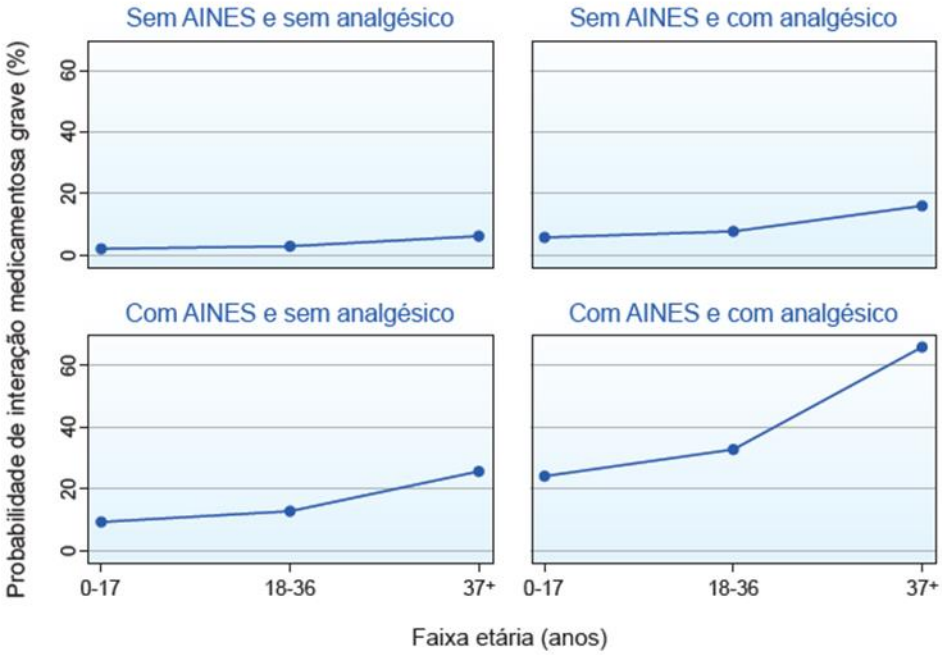


Figura 1. Probabilidade de interação medicamentosa grave entre usuários de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais, de acordo com a faixa etária. Fonte: elaborado pelos autores conforme análise dos registros do SINAN de 2017[25]. AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Papel dos profissionais da saúde na prevenção e tratamento da intoxicação por paracetamol

A disponibilidade de medicamentos de venda livre, os isentos de prescrição ou também conhecidos como *"over-the-conter"*, facilita a automedicação e o aumento de intoxicações. O monitoramento, a orientação por profissionais da saúde e o rápido reconhecimento da intoxicação são importantes nas intervenções para o tratamento da overdose de paracetamol.

O nomograma de Rumack-Matthew de tratamento para intoxicação por paracetamol[26] foi estabelecido conforme a concentração sérica sobre o tempo de ingestão e é utilizado em al-

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

guns países (Figura 2). Os países que não seguem esta classificação definem os casos como ingestão aguda e o tratamento com n-acetilcisteína é iniciado[27]. O tratamento atual preconizado na intoxicação por paracetamol é o uso de carvão ativado dentro de uma a duas horas após a ingestão para reduzir a absorção de paracetamol e a administração de n-acetilcisteína intravenosa ou oral[3]. O monitoramento da intoxicação por paracetamol é aconselhado a partir de exames laboratoriais. O tratamento com n-acetilcisteína é eficaz na proteção hepática, quando realizado dentro de oito a dez horas após a ingestão[26].

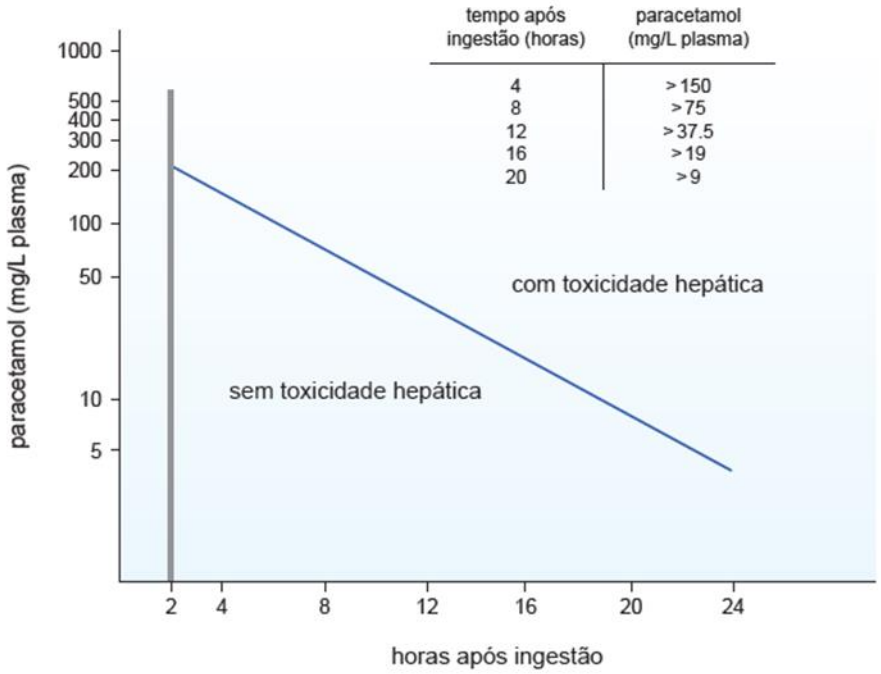


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew para intoxicação por paracetamol (adaptado pelos autores para a língua portuguesa)[28].

A disponibilidade dos antídotos para administração rápida é fundamental para a recuperação em casos de intoxicação por paracetamol. A *Food and Drug Administration* recomenda a n-acetilcisteína intravenosa (IV), em doses iniciais de 150 mg/kg durante 60 minutos, seguidas de duas doses de manutenção. Uma segunda dose de 50 mg/kg, infundida em quatro horas, seguida por uma terceira dose de 100 mg/kg, em 16 horas[29]. No Brasil, a n-acetilcisteína injetável é disponível apenas na dosagem de 100 mg/mL, em ampola de 3 mL, apresentação com dosagem muito baixa para o tratamento de intoxicação[30], se observadas as doses acima citadas. A disponibilidade de uma única apresentação e a necessidade de grande quantidade em estoque desfavorecem um tratamento adequado em unidades de urgência.

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

Considerações finais

Aliado à facilidade de aquisição, o paracetamol é utilizado em todas as faixas de idade, conforme preconizado em bula. Este fato dificulta o monitoramento e as perspectivas de uma regulação mais rígida quanto ao consumo indevido. Apesar de ser um fármaco descoberto na década de 1950, seus mecanismos de interação ainda não foram totalmente elucidados. Interações graves, resultantes de uma possível interferência do esvaziamento gástrico ou modificações nos parâmetros farmacocinéticos na presença de outros medicamentos, são pouco evidenciadas ou demonstradas em estudos robustos. Além das reações adversas clássicas a respeito dos riscos hepáticos do paracetamol, há necessidade de mais informações quanto ao malefício em uso associado com outros medicamentos e de forma prolongada.

Notificações quanto à intoxicação pelo paracetamol são investigadas em todo o mundo, e esses registros costumam ser mais graves nos casos intencionais do que naqueles não intencionais. Para a implantação de regulamentações pertinentes e vigilância quanto a reações adversas ao paracetamol, torna-se necessário estabelecer sistemas com padronização para o preenchimento das informações. Isto permitiria uma análise com maior qualidade e evitaria o retrabalho de recodificação, assim como resultados mais fidedignos, robustos e, consequentemente, conclusões mais bem fundamentadas.

Na análise dos casos de intoxicação por paracetamol registrados no SINAN, em 2017, observou-se que uma em dez intoxicações com paracetamol era de interações graves. O risco foi maior com o passar da idade e nos usuários concomitantes de analgésicos e AINEs. Além da rápida identificação por parte dos profissionais quanto a reações adversas provocadas por essas interações, a notificação da intoxicação, assim como a disponibilidade de formulações em concentrações adequadas para o uso imediato da n-acetilcisteína, são estratégias essenciais para a recuperação do paciente intoxicado.

Referências

1. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? Ciência & Saúde Coletiva. 2008;13:733-6.
2. Aquino DSd, Barros JACd, Silva MDPd. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. Ciência & Saúde Coletiva. 2010;15:2533-8.
3. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:Cd003328.
4. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1878;11(1):232-3.
5. Von Mering J. Beitrage zur Kenntniss der antipyretica. Ther Monatsch. 1893;7:577-87.
6. WHO. World Health Organization Model of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 [Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1, accessed 02/01/2020.
7. Varrassi G, Müller-Schwefe G, Pergolizzi J, Orónska A, Morlion B, Mavrocordatos P, et al. Pharmacological treatment of chronic pain – the need for CHANGE. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1231-45.
8. BRASIL. ANVISA – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. Brasilia2019.
9. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS drug reviews. 2006;12(3-4):250-75.

10.14450/2763-7654.v25.e1.a2021.pp11-17

10. Tatiana Paschoalette Rodrigues B, Jhonattas Alexandre Barbosa F, Marta Maria de França F, Matheus Eugênio de Sousa L, Teresa Maria de Jesus Ponte C. Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. Revinter. 2017;10(3):134-54.

11. Paracetamol: Patients are not sufficiently aware of the harms. Prescrire Int. 2019;28(208):249-50.

12. Pinto N, Araujo da Silva G, Santos E, Brito N. Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. FACIDER Revista Científica. 2015;7:1-20.

13. Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, Zhu M, Michaels NL, Funk AR, et al. Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(9):1011-21.

14. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. Am J Ther. 2005;12(1):56-66.

15. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45(2):117-21.

16. Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. J Affect Disord. 2020;276:699-706.

17. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, Macdonald E, Yao Z, Finkelstein Y. Trends of intentional drug overdose among youth: a population-based cohort study. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(7):711-5.

18. Spyres MB, Farrugia LA, Kang AM, Aldy K, Calello DP, Campleman SL, et al. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry-the 2019 Annual Report. J Med Toxicol. 2020;16(4):361-87.

19. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. Br J Clin Pharmacol. 1975;2(6):509-13.

20. Hannam JA, Anderson BJ, Potts A. Acetaminophen, ibuprofen, and tramadol analgesic interactions after adenotonsillectomy. Paediatr Anaesth. 2018;28(10):841-51.

21. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137(12):947-54.

22. Tanaka E, Yamazaki K, Misawa S. Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects. J Clin Pharm Ther. 2000;25(5):325-32.

23. Gandolfi E, Andrade Mda G. [Drug-related toxic events in the state of São Paulo, Brazil]. Rev Saude Publica. 2006;40(6):1056-64.

24. Ministério da Saúde – Lei nº 9787 de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei 6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos, e dá outras providências.

25. Lagemann LMO, J. H. H.; Silva, M. T. Análise das interações medicamentosas graves nas intoxicações por paracetamol no Brasil. IV MEETING NACIONAL FARMÁCIA CLÍNICA; Mato Grosso do Sul. 2020. p. 20.

26. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics. 1975;55(6):871-6.

27. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. Br J Clin Pharmacol. 2001; 51(1):87-91.

28. Koppen A, van Riel A, de Vries I, Meulenbelt J. Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine. Neth J Med. 2014; 72(5):251-7.

29. Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(2):91-8.

30. Galvão TF, Bucaretchi F, De Capitani EM, Pereira MG, Silva MT. Antidotes and medicines used to treat poisoning in Brazil:needs, availability and opportunities.. Cad Saude Publica. 2013;29 (Suppl 1):S167-77.

APÊNDICE H – Artigo Interações medicamentosas graves em intoxicações por paracetamol no Brasil: estudo transversal baseado no Sistema Nacional de Agravos de Notificação.

Lagemann LM, Okuyama JH, Silva MT. Severe drug interactions in paracetamol poisoning in Brazil: a cross-sectional study based on the Notifiable Diseases Information System. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude. 2021;12(3):0660. DOI: 10.30968/rbfhss.2021.123.0660.

RBFHSS

Artigo Original

Open Access

Interações medicamentosas graves em intoxicações por paracetamol no Brasil: estudo transversal baseado no Sistema Nacional de Agravos de Notificação

Letícia Mariano LAGEMANN[1], Julia Hiromi OKUYAMA[1], Marcus Tolentino SILVA[1]

[1]Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, Brasil;

Autor correspondente: Silva MT, marcusts@gmail.com

Submetido em: 01-07-2021 Reapresentado em: 15-09-2021 Aceito em: 15-09-2021

Revisão por pares: Marta Lobo Souto-Maior e revisor cego

Resumo

Objetivo: Descrever as intoxicações de paracetmol associadas a outros medicamentos e analisar os fatores associados às interações medicamentosas graves. **Métodos:** Foram analisados os casos de intoxicação envolvendo paracetamol disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação de 2017. Foram excluídos os registros contendo associação com agrotóxicos, alimentos, álcool e drogas de abusos. Os medicamentos relacionados às intoxicações foram identificados, codificados e agrupados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical*. A intensidade da interação foi analisada para determinar a gravidade de acordo com o *Micromedex®*. Para investigar os fatores associados às interações medicamentosas graves, estimamos as razões de prevalência (RP) por regressão de Poisson, a qual considerou as seguintes variáveis: região, faixa-etária, sexo, etnia, mês de ocorrência, dia da semana, associação com analgésicos, associação com antiinflamatórios e tentativas de suicídio. **Resultados:** Em 2017, foram identificadas 763 notificações de intoxicações por paracetamol com outros medicamentos. Ocorreram 5,6 casos de tentativa suicídio por um caso não intencional. A análise multivariada indicou que as interações medicamentosas graves foram mais frequentes na idade maior que 37 anos (RP = 2,73; IC 95% 1,35-5,54), usuários de analgésicos (RP= 2,56; IC 95% 1,52-4,3) e usuários de antiinflamtórios (RP = 4,04; IC 95% 2,41-6,78). **Conclusão:** Interações medicamentosas graves em casos de intoxicação por paracetamol têm sido associadas a analgésicos, anti inflamatórios, adultos e tentativas de suicídio.

Palavras-chave: intoxicação; paracetamol; farmacovigilância; interações medicamentosas; banco de dados, tentativa de suicídio.

Severe drug interactions in paracetamol poisoning in Brazil: a cross-sectional study based on the Notifiable Diseases Information System

Abstract

Objective: To describe paracetamol poisoning associated with other drugs and to analyze factors associated with severe drug interactions. **Methods:** Cases of poisoning involving paracetamol available in the 2017 Notifiable Diseases Information System were analyzed. Records containing association with pesticides, food, alcohol and drugs of abuse were excluded. Drugs related to poisoning were identified, coded and grouped according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification. The intensity of the interaction was analyzed to determine the severity according to Micromedex®. To investigate the factors associated with severe drug interactions, we estimated the prevalence ratios (PR) by Poisson regression, which considered the following variables: region, age group, gender, ethinicity, month of occurrence, day of the week, association with analgesics, anti-inflammatories and suicide attempts. **Results:** In 2017, 763 notifications of poisoning by paracetamol with other drugs were identified. There were 5.6 cases of suicide attempt for each unintentional case. Multivariate analysis indicated that severe drug interactions were more frequent in those aged over 37 years (PR=2.73; 95% CI 1.35 to 5.54), analgesic users (PR=2.56; 95% CI 1.52 to 4.30) and anti-inflammatory drug users (PR=4.04; 95% CI 2.41 to 6.78) . **Conclusion**: Serious drug interactions in cases of paracetamol poisoning have been associated with analgesics, anti-inflammatory drugs, adults and suicide attempts.

Keywords: poisoning; paracetamol; pharmacovigilance; drug interactions; database; suicide attempted.

CC BY NC ND

APÊNDICE I - Resumo publicado: Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

BJPS
BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

brazilian journal of pharmaceutical ciences

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

10.46943/V.IWRUM.2021.01 ISSN: 2175-9790

10.46943/V.IWRUM.2021.01

Brazilian Journal of Pharmaceutical Science 2021

V International Workshop on Rational Use of Medicines

III Worknowledge of Evidence-Informed Policy

III Symposium ISPE BrazIntRIG

I Symposium of ISPE Brazilian Student Chapters

Cataloguing in Publication Data (CIP)

B827 Brazilian Journal of Pharmaceutical Science [recurso eletrônico] / USP, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. – Vol. 1, n. 1 – Campina Grande, PB: Realize editora, 2021.

Edição especial contendo os Anais do V International Workshop on Rational Use of Medicines.

Texto em inglês.

DOI 10.46943/V.IWRUM.2021.01

ISSN 2175-9790 (versão online).

1. Ciências farmacêuticas. 2. Farmacoterapia. 3. Cuidado farmacêutico. 4. Prescrição de medicamentos. 5. Uso de medicamentos. I. Título.

21 ed. CDD 615-1

Elaborated by Giulianne M. Pereira **CRB 15/714**

About the Publication:

Graphic Project and Publishing: *Jefferson Ricardo Lima Araujo Nunes*

realize Editora

REALIZE EVENTOS CIENTÍFICOS & EDITORA LTDA.

Rua: Aristídes Lobo, 331 - São José - Campina Grande-PB | CEP: 58400-384

E-mail: contato@portalrealize.com.br | Telefone: (83) 3322-3222

10.46943/V.IWRUM.2021.01

TA 01: Drug Utilization Research/ Promotion of Rational Use of Medicine

RUM29

Analysis of serious drug interactions in paracetamol poisoning in Brazil

Letícia Mariano Lagemann[1]; Julia Hiromi Hori Okuyama[1]; Marcus Tolentino Silva [1]

[1] *University of Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brazil*

Context: Paracetamol poisoning has differences between age groups, intentionality, and use of isolated or compound substances. We have poor evidence about Brazilian poisoning estimates to perform health regulation.
Objectives: To describe paracetamol poisoning associated with other drugs and to analyze the factors associated with serious drug interactions.
Methods: The data come from the notifiable diseases information system (SINAN) registered in 2017. After selecting cases of paracetamol poisoning, records with interaction with pesticides, food, alcohol, and drugs of abuse were excluded. Medicines related to intoxications together with paracetamol were identified, cod, ed and grouped by the anatomical therapeutic chemical classification. The intensity of the interaction was analyzed for severity according to Micromedex. The results were stratified by age group, sex, pharmacological group, federation state, quarter of the year, day of the week, type of interaction, and intentionality. For the analysis of the association between serious drug interactions and the variables of interest, Poisson regression adjusted for estimating the prevalence ratios was calculated.
Results: 813 notifications of poisoning by paracetamol and other drugs were identified in 2017. The prevalence was higher in the population aged 18 to 36 years old (53.9%), woman (76.9%), predominantly in the south/southeast regions in the country. There was a higher frequency in the last quarter (2.9 cases/day) and on weekdays (2.3 cases/day). There were 5.6 cases of attempted suicide for an unintended case. Paracetamol poisoning related to analgesics indicates a 2.6 (95% CI 1.5 - 4.3) greater risk of drug interaction than in its absence and 4.0 (95% CI 2.4 – 6.8) greater in the presence of non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Conclusion: Serious drug interactions in cases of paracetamol poisoning have been associated with analgesics, anti-inflammatory drugs, increasing age, and suicide attempts.
Funding: No funding to declare.
Ethics statement: Not applicable.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência e fatores associados a intoxicações no Brasil
Pesquisador: Tais Freire Galvao
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 12896719.2.0000.5404
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.395.121

Apresentação do Projeto:
Segundo informa a equipe:

"Resumo: O objetivo do projeto é estimar a frequência de intoxicação no Brasil e identificar os fatores associados. Atualmente as informações sobre intoxicação são obtidas em alguns bancos de informações brasileiros como no Sistema de informações toxicológicas da ABRACIT (DATATOX), Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS) sendo necessário uma busca e análise destes dados encontrados nestes sistemas. A documentação padronizada destas informações é de suma importância para a caracterização epidemiológica sobre intoxicações no Brasil e permitir tomadas de decisões quanto ao controle de insumos e protocolos profiláticos quanto ao manuseio dos produtos.

Introdução: Os princípios da toxicologia é a interpretação e avaliação dos riscos através de estimativas quantitativas dos efeitos nocivos potenciais a saúde nos seres humanos (STRINGER, 2017). Tem como objetivo principal a identificação de agentes causadores do efeito tóxico após a exposição, especificar o cuidado necessário para o paciente intoxicado bem como o entendimento dos mecanismos destes agentes nos diversos sistemas biológicos (KLAASSEN;WATKINS III, 2010). As substâncias causadoras de uma intoxicação são oriundos de: agrotóxicos, medicamentos,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

cosméticos, produtos de higiene pessoal e domésticos, produtos industriais, drogas ilícitas, plantas, animais, alimentos e bebidas entre outros ((KLAASSEN;WATKINS III, 2010). A revolução industrial e a introdução de novas tecnologias, contribuíram na produção de novos compostos. A utilização em maior quantidade destas substâncias responde as tendências do mercado e em contrapartida, necessita de novos estudos quanto a sua utilização. Este conhecimento permite ajuste de doses, remoção ou controle no mercado bem como o tratamento de pacientes expostos a estas substâncias (WHO, 2016b). Redução dos níveis de intoxicação são metas estabelecidas pela OMS até 2030, bem como a redução da poluição da água, ar e solo e gestão ambiental de produtos químicos, a fim de minimizar os impactos adversos a saúde humana e ao meio ambiente. Os dados de intoxicação são obtidos em Centros de Controle de Intoxicação que tem como objetivo amparar a prevenção, diagnóstico e tratamento das intoxicações (WHO, 2016a). Os primeiros centros, no Brasil, foram criados em 1980 onde se consolidou o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) (SINITOX, 2018). Em 2015 o Ministério da Saúde definiu os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAtox) como estabelecimentos de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção as Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde, listando 30 CIATox no Brasil (BRASIL, 2015). O sistema que abrange os Centros de Informação e Assistência Toxicológica do Brasil (CIATs), bem como os Centros de Atendimento Toxicológico e os Centros de Controle de Intoxicações (CCIs), são atualmente representados pela Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT). Este órgão sem fins lucrativos mantém um sistema de informações toxicológicas o DATATOX (ABRACIT, 2018a)."

Objetivo da Pesquisa:

Informa a equipe de pesquisa:

"Hipótese: Existem lacunas quanto a informações de Intoxicação no Brasil e apesar de termos alguns Sistemas que podem oferecer dados sobre intoxicação ou ocorrências relacionando ao uso de alguns produtos que levaram a intoxicação, há necessidade de confrontar os diversos dados encontrados em diversos sistemas e traçar o perfil epidemiológico sobre intoxicação no Brasil.

Objetivo Primário:

Estimar a frequência e avaliar os riscos associados às intoxicações no Brasil.

Objetivo Secundário:
Caracterizar o perfil das intoxicações no Brasil entre 2014 e 2018."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
"Riscos: Para o acesso aos dados da DATATOX, banco de informações toxicológicas da Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT), será solicitado autorização ao acesso e os demais bancos como a (SINITOX) Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) e SIHSUS (Sistema de Informações Hospitalares) são de domínio público. Os dados extraídos não permitem a identificação dos sujeitos atendidos e a apresentação ocorrerá de forma agregada.

Benefícios: Informações e caracterização epidemiológica sobre intoxicações no Brasil e ajudar profissionais de saúde e gestores na tomadas de decisões quanto ao controle de insumos e protocolos profiláticos quanto ao manuseio dos produtos."

ANÁLISE: A rigor não foi apresentada uma análise de riscos e benefícios aos participantes, que, especificamente neste caso, são os pacientes assistidos pelos diversos sistema e cujos dados serão analisados. Deveria ter sido declarado que não existem riscos previsíveis e que não há benefícios diretos aos participantes. Recomendamos que esta redação substitua a redação anterior em outros contextos em que a avaliação de riscos e benefícios seja solicitada. Entretanto, considerando o baixíssimo risco do projeto, já que não é possível a identificação dos participantes, optamos por não registrar pendência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Informa a equipe:
"Equipe de pesquisa:
Tais Freire Galvao (responsável)
Marcus Tolentino Silva
Julia Hiromi Hori Okuyama

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Desenho: Estudo transversal

Metodologia Proposta: Fontes de Informação A partir de consulta de informações sobre intoxicação obtidos em diversas fontes: DATATOX, alimentadas pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs). Os CIATs têm amplitude estadual ou regional e realizam atendimento permanente de segunda opinião sobre intoxicações à profissionais de saúde e de orientação à população. Os casos são acompanhados até a finalização (ABRACIT, 2018b). As atividades do SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), iniciadas em 1980, tem como propósito a coleta, compilação, análise e divulgação de casos de intoxicação no País. Os registros são reunidos dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs) de abrangência nacional. Parte desses centros integram a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat) e são encaminhadas ao SINITOX. Atualmente, o SINITOX é administrativamente subordinado ao Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (SINITOX, 2018). O SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) (BRASIL, 2007), é alimentado com informações de investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória e a sua atualização é obrigatória desde 1998 nas esferas, municipais, estaduais e federal. Este sistema tem como objetivo além da coleta, a disseminação de dados gerados pelo Sistema de Vigilância Epidemiológica e apoiar a análise de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória (Instrução Normativa nº 02 de 22 de novembro de 2005). Através da portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, foram inclusos os casos de intoxicações nesta lista, no sentido de melhorar os registros sobre intoxicação no Brasil (BRASIL, 2016). O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) criado pelo DATASUS e implantado no Brasil em 1975, pelo Ministério da Saúde, tem como objetivo integrar um sistema de informações básicas e essenciais para uma vigilância epidemiológica para o país (BRASIL, 2001). O propósito de integrar e padronizar as informações sobre as causas de morte foi possível a partir da implantação em 1992, de um sistema digital destinada a microcomputadores, desenvolvido pela Fundação Nacional de Saúde/MS (BRASIL, 2000). O Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIHSUS) registra os atendimentos de internações hospitalares financiados pelo SUS, gera relatórios para os gestores realizarem os pagamentos aos estabelecimentos de saúde (SIHD, 2019).

Variáveis. Para cada banco de dados incluídos nesta pesquisa serão analisados variáveis no

período de 2014 a 2018, conforme modelo americano (GUMMIN et al., 2017). A caracterização geral incluirá itens, como número de notificações, localização, circunstâncias de como ocorreram a intoxicação, identificação do município para estabelecimento da unidade federativa e o Centro de Informação contatada. Também serão recuperados dados pessoais, idade, gênero, etnia, ocupação, tipo de intoxicação, agente tóxico e gravidade. Nos casos específicos de intoxicação, incluiremos dados como classe farmacológica, apresentação e via de administração, para os medicamentos, tipo de agrotóxico e forma de aplicação.

Critério de Inclusão:
Serão inclusos os casos de intoxicação ocorridos no Brasil entre 2014 a 2018

Critério de Exclusão:
Serão excluídos dados incompletos ou inconsistentes e registros duplicados

Metodologia de Análise de Dados: Análise dos dados Serão realizadas análises descritivas de todas as variáveis extraídas dos bancos de dados nas quais incluem proporções simples, medidas de tendência central (média, mediana, moda) e medidas de dispersão (desvio padrão, intervalo interquartil e amplitude). Na análise sobre as intoxicações envolvendo medicamentos a variável dependente será a intoxicação por medicamento e as variáveis independentes serão idade, sexo, circunstancia de uso. A associação entre estas variáveis será calculada pela razão de prevalência que serão obtidas por regressão de Poisson (LEE;TAN;CHIA, 2009) O mapeamento do padrão demográfico e laboral das intoxicações por agrotóxicos partirá do georreferenciamento dos casos atendidos pelos Centros de Informação de Assistência Toxicológica que dispõe do local da exposição por cidade e município. Também serão estratificadas informações quanto a riscos ocupacionais de atividade rural, os casos relacionados a suicídio e os relatos de acidentes não intencionais. Os riscos de intoxicações por agrotóxicos serão analisados quanto a distância do local de ocorrência a capital do estado e a região de fronteira.

Propõe dispensa do TCLE? Sim

Justificativa: Os dados são provenientes de atendimentos já realizados, inviabilizando o contato com os pacientes para obtenção do consentimento. A análise retrospectiva dos dados secundários assegurará o anonimato dos pacientes. As informações extraídas não permitem a identificação dos

sujeitos atendidos e a apresentação ocorrerá de forma agregada."

ANÁLISE: A metodologia não apresenta pendências em relação à Ética em Pesquisa com Seres Humanos. A justificativa para dispensa de TCLE está dentro do que prevê a resolução CNS 466/2012.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta, além dos dados básicos da Plataforma Brasil, os seguintes anexos: Folha de Rosto devidamente assinada, autorização de coleta de dados pela equipe responsável pelo DATATOX, projeto de pesquisa detalhado e comprovante de vínculo da proponente com a UNICAMP.

ANÁLISE: Não foram identificadas pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de

ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1307854.pdf	17/04/2019 15:04:15		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/04/2019 15:03:25	Tais Freire Galvao	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao.pdf	16/04/2019 15:56:07	Julia Hiromi Hori Okuyama	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisa.docx	07/04/2019 14:05:34	Julia Hiromi Hori Okuyama	Aceito
Outros	identidadefuncionalTais.pdf	07/04/2019	Julia Hiromi Hori	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Outros	identidadefuncionalTais.pdf	13:51:12	Okuyama	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 17 de Junho de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

ANEXO B – Orientações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

UNISO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientações para apresentação de dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba

As dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) poderão ser apresentadas em dois formatos: o tradicional ou em formato de artigo(s) científico(s).

Os trabalhos de investigação que possam resultar em patentes poderão ser apresentados na forma convencional, a critério do grupo de pesquisadores envolvidos, reservadas as particularidades exigidas em relação ao sigilo.

O formato tradicional segue o padrão descrito nas normas do "Manual para normalização de trabalhos acadêmicos" da Universidade de Sorocaba.

As dissertações entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de **pelo menos um** artigo em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

As teses entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de **pelo menos dois artigos** em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

Para aclarar membros da banca que desconhecem esta versão alternativa da dissertação/tese recomenda-se anexar este documento no final das versões encaminhadas aos membros da banca.

A dissertação/tese no formato de artigo(s) científico(s) deverá possuir os elementos apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Elementos para a construção da dissertação no formato de artigo(s) científico(s).

Elementos pré-textuais	*1. Folha de rosto*
	2. Errata (Opcional)
	3. Folha de aprovação
	4. Dedicatória (Opcional)
	5. Agradecimentos (Opcional)
	6. Epígrafe (Opcional)
	7. Resumo na língua vernácula

UNISO
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

	8. Resumo em inglês (Abstract)
	9. Lista de abreviaturas e siglas; lista de tabelas e lista de símbolos (opcionais). Estas listas não devem conter as informações apresentadas nos artigos científicos.
	10. Sumário
Elementos textuais	*11. Introdução ou apresentação:* trata-se da parte inicial do texto com formulação clara e simples do tema investigado, constando a delimitação do assunto tratado, sua relevância e justificativa.
	12. Revisão de literatura: quando a revisão de literatura for concebida como artigo de revisão, este item deverá ser incluído no item resultado(s).
	13. Objetivos: geral e específico
	14. Material e Métodos (opcional). Quando parte dos resultados não for apresentada no formato de artigo, este item deverá ser incluído após os objetivos específicos. Quando o autor quiser apresentar o(s) método(s) de forma mais detalhada do que no artigo, este item pode também ser apresentado em separado.
	15. Resultados (pode ser apresentado no formato de artigos): deve(m) ser inserida(s) a(s) cópia(s) de artigo(s) derivado(s) da dissertação, previamente publicados, submetidos ou não para publicação em revistas científicas. Sugere-se que cada artigo seja antecedido de uma breve apresentação seguida dos elementos de identificação do artigo (autores, título, revista de publicação, volume, páginas). Os artigos anexados poderão ser apresentados nos formatos exigidos pelas revistas, as quais os artigos foram publicados e/ou submetidos. Parte dos resultados pode ser apresentada em separado dos artigos, quando conveniente.
	16. Discussão (opcional): O autor pode ampliar a discussão dos resultados, quando conveniente.
	17. Conclusão ou Considerações finais: esta parte deverá conter a conclusão do trabalho ou as considerações do autor sobre os resultados alcançados frente aos objetivos propostos.

UNISO

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Elementos pós-textuais	*18. Referências:* Devem seguir as normas do "Manual para normalização de trabalhos acadêmicos" da Universidade de Sorocaba. Não devem ser inseridas as referências apresentadas nos artigos.
	19. Apêndices (Opcional)
	20. Anexos (Opcional)