

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

Aline Fernandes de Carvalho

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE INTOXICAÇÃO POR
MEDICAMENTOS REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÃO E
ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DO DISTRITO FEDERAL ENTRE 2011 E 2016

Brasília, DF

2017

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE INTOXICAÇÃO POR
MEDICAMENTOS REGISTRADOS NO CENTRO DE INFORMAÇÃO E
ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DO DISTRITO FEDERAL ENTRE 2011 E 2016

Orientanda: Aline Fernandes de Carvalho

Matrícula: 12/0006103

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília como requisito parcial
para obtenção de grau Farmacêutico.

Brasília, DF

2017

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar.

À minha mãe Aída, pelo carinho, amor, atenção e incentivo para que eu chegasse até aqui.

A minha irmã Aylla, por todo apoio e incentivo

Ao meu pai Baltazar, por todo o apoio que me ofereceu.

À Universidade de Brasília, por ter me recebido e me proporcionado tantas oportunidades enriquecedoras.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello, pela oportunidade, aprendizado e atenção.

Aos funcionários do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox-DF), que me receberam bem e sempre estiveram dispostos em ajudar e tirar dúvidas.

Aos meus colegas de curso e em especial às minhas amigas Carolina e Bruna, pelo incentivo e preocupação

Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

RESUMO

Intoxicações acidentais e intencionais por substâncias lícitas ou ilícitas são causas importantes de morbidade e mortalidade no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que 1,5 a 3% da população intoxica-se todos os anos. Os medicamentos representam a principal causa de intoxicações humanas registradas no Brasil. De acordo com os relatórios mais recentes publicados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), entre 2010 e 2013 houveram 87556 ± 30415 casos de intoxicação/ano, em média. Os eventos associados a medicamentos envolveram uma $27,8 \pm 0,9\%$ de todos os casos, no mesmo período. O presente estudo teve como objetivo categorizar e descrever a evolução dos casos de intoxicações por medicamentos reportados ao Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal (CIATox-DF) entre 2011 e 2016. Foram analisadas as variáveis: idade, sexo, circunstância, nome do agente tóxico e desfecho. No período de estudo, houveram 5.984 casos de intoxicações medicamentosas reportadas ao CIATox-DF. A faixa etária mais acometida foram crianças entre 1 e 4 anos (38,3%) do sexo masculino (52,1%). De modo geral, as mulheres foram mais acometidas (52%). Intoxicações acidentais foram prevalentes (53%), seguido pelas tentativas de suicídio (28%). Medicamentos que atuam nos 14 diferentes grupos anatômicos e de diversos subgrupos terapêuticos de acordo classificação ATC foram relatados. Os fármacos que atuam no Sistema nervoso (ATC-N) foram prevalentes (45,4%), seguido pelos que atuam no aparelho respiratório (ATC-R), com 17,7% e os que agem no sistema músculo-esquelético (ATC- M) com 6,9%. Dos medicamentos que atuam no sistema nervoso o subgrupo terapêutico dos antiepiléticos (N03) foram mais relatados com 33,2%, seguido pelos psicolépticos (N05), que corresponderam a 26,3% e pelos psicoanalépticos (N06) responsáveis por 20,8%. Os analgésicos foram responsáveis por 7,7 % dos casos deste grupo anatômico. Dos fármacos que atuam no sistema respiratório o subgrupo terapêutico dos anti-histamínicos de uso sistêmico (R06) foram os mais prevalentes (38,8%). Dos fármacos que agem no sistema músculo esquelético, o subgrupo terapêutico dos antiinflamatórios e antirreumáticos (M01) foi responsável por 79% dos casos. Os medicamentos mais prevalentes nos casos de intoxicação registrados, foram: o clonazepam (ATC N03AE01), o paracetamol (ATC N02BE01) o ibuprofeno (ATC M01AE01) a carbamazepina (ATC N03AF01), a ciproheptadina (ATC R06AX02), o fenoterol (ATC R03AC04), a nafazolina (ATC R01AA08), a fluoxetina (ATC N06AB03) e a amitriptilina (ATC N06AA09). As tentativas de suicídio utilizando medicamentos foram mais comuns em mulheres (78%), na faixa etária entre 20 e 29 anos (30, 6%). As classes terapêuticas do sistema nervoso mais envolvidas neste agravo foram os antiepiléticos (N03), psicolépticos (N05), psicoanalépticos (N06) e analgésicos (N02).

Palavras-chave: Intoxicações por medicamentos, CIATox-DF, analgésicos, antidepressivos, psicoestimulantes, auto envenenamento

ABSTRACT

Accidental and intentional poisoning by licit or illicit substances are important causes of morbidity and mortality in the world. According to the World Health Organization, it is estimated that 1.5 to 3% of the population intoxicates themselves every year. Medicines represent the main cause of human poisoning in Brazil. According to the most recent reports published by Toxic-Pharmacological Information National System (SINITOX), from 2010 to 2013 there were 87556 ± 30415 cases of intoxication per year, on average. Drug-related events involved $27.8 \pm 0.9\%$ of all cases in the same period. The present study aimed to categorize and describe the evolution of cases of drug intoxication reported to Toxicological Information and Toxicological Assistance center of Federal District (CIATox-DF) from 2011 to 2016. The following variables were analyzed: age, sex, circumstance, toxic agent name and outcome. In the studied period, there were 5,984 cases of drug poisoning reported to CIATox-DF. The most affected age group was children aged 1 to 4 (38.3%), among them, males (52.1%). In general, women were more affected (52%). Accidental poisonings were more prevalent (53%), followed by suicide attempts (28%). Medicines that act on 14 different anatomical groups and of various therapeutic subgroups according to ATC classification were reported. Drugs that act on the nervous system (ATC-N) were prevalent (45.4%), followed by those that act on the respiratory system (ATC-R), with 17.7%, and those acting on the musculoskeletal system (ATC-M) with 6.9%. From the drugs that act on the nervous system, the antiepileptics therapeutic subgroup (N03) was more frequently reported with 33.2%, followed by psycholeptics (N05), which corresponded to 26.3% and psychoanaleptics (N06), responsible for 20.8%. Analgesics were responsible for 7.7% of the cases in this anatomical group. From the drugs that act on the respiratory system, systemic antihistamines therapeutic subgroup (R06) was the most prevalent (38.8%). From the drugs that act on the musculoskeletal system, anti-inflammatories and antirheumatics therapeutic subgroups (M01) were responsible for 79% of the cases. The most prevalent drugs in intoxication cases were clonazepam (ATC N03AE01), acetaminophen (ATC N02BE01), ibuprofen (ATC M01AE01), carbamazepine (ATC N03AF01), cyproheptadine (ATC R06AX02), fenoterol (ATC R03AC04), naphazoline (ATC R01AA08), fluoxetine (ATC N06AB03) and amitriptyline (ATC N06AA09). Suicide attempts using drugs were more common in women (78%), in the age group between 20 and 29 years (30,6%). Nervous system therapeutic classes most involved in this condition were antiepileptics (N03), psycholeptics (N05), psychoanaleptics (N06) and analgesics (N02).

Keywords: Drug poisoning, CIATox-DF, analgesics, antidepressants, psychostimulants, self-poisoning

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1. Número de casos de intoxicações com envolvimento do agente medicamento, registrados no CIATox-DF por ano.....08

Figura 2. Idade, em anos, e sexo dos indivíduos envolvidos em casos de intoxicações por medicamentos reportados ao CIATox-DF no período de 2011 a 2016.....08

Figura 3- Sexo dos indivíduos envolvidos em casos de intoxicações por medicamentos registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016.....12

Figura 4- Circunstância das intoxicações medicamentosas reportadas ao CIATox-DF no período de 2011 a 2016.....13

Figura 5- Desfecho dos casos de intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016.....13

Quadro 1- Medicamentos envolvidos em intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016, de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....14

Figura 6- Medicamentos envolvidos em intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016. De acordo com o primeiro nível de classificação ATC.....17

Figura 7- Circunstâncias das intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016, distribuídas de acordo com o primeiro nível de classificação ATC.....19

Figura 8- Fármacos que agem no aparelho digestivo e metabolismo (Categoria ATC – A) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016,

categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....20

Figura 9- Fármacos que agem no sangue e órgãos hematopoiéticos (Categoria ATC – B) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....21

Figura 10- Fármacos que agem no aparelho cardiovascular (Categoria ATC – C) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....22

Figura 11- Fármacos Dermatológicos (Categoria ATC – D) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....23

Figura 12- Fármacos que atuam no Aparelho genito urinário e hormônios sexuais (Categoria ATC – G) em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....24

Figura 13- Antiinfeciosos de uso sistêmico (Categoria ATC – J). Casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....24

Figura 14- Agentes hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais (Categoria ATC – H) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....25

Figura 15- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (Categoria ATC – L) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....26

Figura 16- Agentes que atuam no sistema músculo-esquelético (Categoria ATC – M), envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....	26
Figura 17- Agentes que atuam no sistema nervoso (Categoria ATC – N) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....	27
Figura 18. Fármacos antiparasitários, inseticidas e repelentes (Categoria ATC – P) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....	28
Figura 19- Agentes que atuam no aparelho respiratório (Categoria ATC – R) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....	29
Figura 20- Agentes que atuam nos órgãos sensoriais (Categoria ATC – S) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.....	30
Figura 21- Medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicações registrados pelo CIATox-DF no período de 2011 a 2016.....	31
Quadro 2- Dose máxima recomendada de paracetamol.....	34
Figura 22- Metabolismo do paracetamol.....	35
Figura 23- Idade, em anos, e sexo dos indivíduos envolvidos em tentativa de suicídio por intoxicação medicamentosa reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.....	43
Figura 24- Sexo dos indivíduos envolvidos em tentativa de suicídio por intoxicação medicamentosa reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.....	44

Figura 25- Classes terapêuticas que atuam Sistema Nervoso (SN) envolvidas nas tentativas de suicídio registradas no CIATox-DF, no período de 2011 a 2016. N01- Anestésico; N02- Analgésicos; N03-Antiepilépticos; N04- Fármacos Antiparkinsonianos; N05-Psicolépticos; N06-Psicoanalépticos; N07-Outros fármacos do SN.....46.

Figura 26- Medicamentos mais prevalentes envolvidos em tentativa de suicídio reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.....47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGIA	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
4.1. Perfil epidemiológico das intoxicações	8
4.2. Grupos anatômicos de acordo com a ATC dos medicamentos envolvidos em casos de intoxicações repostados ao CIATox-DF	14
4.2.1. Subgrupos terapêuticos.....	14
4.2.2. Distribuição dos casos de intoxicação por supercategoria	17
4.2.3. Circunstância das intoxicações de acordo com o primeiro nível da classificação ATC	18
4.2.4. Distribuição dos casos de intoxicação por supercategoria ATC	19
4.2.4.1. Categoria A (Aparelho digestivo e metabolismo)	19
4.2.4.2. Categoria B (Sangue e órgãos hematopoiéticos)	21
4.2.4.3. Categoria C (Aparelho cardiovascular)	21
4.2.4.4. Categoria D (Medicamentos dermatológicos)	22
4.2.4.5. Categoria G (Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais)	23
4.2.4.6. Categoria H (Preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais)	24
4.2.4.7. Categoria J (Antiinfeciosos de uso sistêmico)	25

4.2.4.8. Categoria L (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores)	26
4.2.4.9. Categoria M (Sistema Músculo- Esquelético)	26
4.2.2.10. Categoria N (Sistema Nervoso)	27
4.2.4.11. Categoria P (Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes)	28
4.2.4.12. Categoria R (Sistema Respiratório)	29
4.2.2.13. Categoria S (Órgãos Sensorias)	30
4.3. Medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicações.....	30
4.3.1. Antiinflamatórios não esteroidais (AINES)- Categoria ATC M01A E N02.....	31
4.3.2. Antiepiléticos- Categoria ATC N03.....	36
4.3.3. Medicamentos que atuam no Sistema Respiratório-ATC R	38
4.3.4. Medicamentos antidepressivos- Categoria ATC N06A	39
4.4. Circunstâncias da Intoxicação.....	41
4.4.1. Tentativa de suicídio.....	41
4.4.1.1. Tentativa de suicídio: Medicamentos prevalentes	45
5. CONCLUSÃO.....	50
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

1. INTRODUÇÃO

Medicamento pode ser definido como produto, farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa, ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973), mas também pode ser considerado um agente tóxico, uma vez que é capaz de causar dano aos sistemas biológicos, alterando uma função ou levando-os à morte, sob certas condições de exposição. A intoxicação é definida como a manifestação do efeito tóxico e corresponde ao conjunto de sinais e sintomas que revelam os efeitos nocivos de uma substância exógena pela interação com um organismo vivo. Sendo assim, a intoxicação por medicamentos é uma resposta nociva em decorrência do uso intencional ou não, de um medicamento em doses superiores a aquelas geralmente empregadas para profilaxia, tratamento, diagnóstico ou para modificações de funções fisiológicas (ZAMBOLIN et al., 2008).

Os medicamentos têm um papel essencial nos sistemas de saúde, porém seu uso inadequado e sem acompanhamento pode representar um risco para a saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados e vendidos de forma errônea; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. E cerca de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover uso racional de medicamentos. A automedicação, o uso abusivo, insuficiente ou inadequado de medicamentos é um fenômeno comum na sociedade atual. Essas práticas podem trazer prejuízos a saúde da população, podendo levar ao aumento das reações adversas, elevado custos de tratamento, ineficácia terapêutica, resistência, dependência, intoxicações e até levar a morte (AQUINO, 2008).

Neste sentido, o medicamento é apontado como um dos principais agentes responsáveis por intoxicações, como também responsável por atendimentos em emergências, internações em centros médicos e óbitos. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) apontam medicamentos como os principais agentes de intoxicações humanas no Brasil (FIOCRUZ, 2016). A intoxicação por medicamentos no Brasil e no mundo constitui um problema de saúde pública.

No Brasil, as informações sobre intoxicação por medicamentos são disponibilizadas pelo SINITOX. Esse sistema foi criado em 1980, pelo Ministério da Saúde seguindo o modelo norte-americano da *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC – Associação Americana de Centros de Controles de Intoxicações, sigla em inglês). A principal atribuição do SINITOX é coordenar o processo de coleta, compilação, análise e

divulgação dos casos de intoxicação humana registrados no país. Esses dados de intoxicação são documentados e anexados em bancos de notificação pelos Centros de Informação Toxicológica (CIAT) de cada estado, que passam essas informações documentadas para a ANVISA, e a mesma posteriormente repassa ao SINITOX (FIOCRUZ, 2016).

Há também a Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT) que possui função similar ao SINITOX. Foi fundada em 28 de maio de 2001 com sede no Hospital Universitário de Santa Catarina. Os principais objetivos da ABRACIT são representar os centros junto aos órgãos e conselhos governamentais e promover e facilitar disseminação de informações relativas a toxicologia. A ABRACIT desenvolveu o DATATOX, que é um sistema informatizado de registro, semelhante ao prontuário eletrônico, de acompanhamento, armazenamento, processamento e recuperação dos dados de atendimentos de casos de exposição Humana, casos de exposição Animal e de solicitação de Informação não vinculada a casos de intoxicação, mantido pela ABRACIT. Ele dá suporte aos profissionais dos Centros de Informação e Assistências Toxicológica. É um sistema relativamente novo, desenvolvido no período de 2008 a 2014 pela equipe TELEMEDICINA da UFSC. A padronização dos dados pelo DATATOX simplificará a comparação de estudos clínico-epidemiológicos, avaliação da segurança de produtos (tóxico e farmacovigilância) e avaliação nacional do impacto dos agentes tóxicos sobre a saúde da população. Hoje, 11 Centros de Informação Toxicológicas/Centros de Informação e Assistência Toxicológica são parceiros da ABRACIT.

Há 37 Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT), espalhados em 19 estados e no Distrito Federal. Funcionam em hospitais universitários, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e fundações. Os CIAT fazem parte da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT) que é uma rede coordenada pela Anvisa, criada em 2005 (BRASIL, 2005). A principal atribuição dos CIAT é a de prestar orientações técnico-científicas aos profissionais de saúde e a população, frente à exposição de substâncias, sendo elas químicas ou biológicas, que possam causar algum tipo de dano à saúde humana, animal ou ambiental. Essas informações devem contribuir, viabilizar e otimizar o diagnóstico e tratamento de intoxicações e envenenamentos. O atendimento prestado pelos CIAT é em regime de plantão permanente (24 horas/dia) e através de atendimento telefônico, ambulatorial ou hospitalar. É também de responsabilidade dos CIAT desenvolver projetos e participar de atividades educativas e preventivas na área da toxicologia, como também registrar os atendimentos e gerar um banco de dados para produção de informações epidemiológicas. Em Brasília, há um Centro de Informação e

Assistência Toxicológica (CIATox) localizado na Asa Norte, junto ao Laboratório Central do Distrito Federal (LACEN-DF).

Intoxicações acidentais e intencionais por substâncias lícitas ou ilícitas são uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. Estima-se que 1,5 a 3% da população intoxica-se todos os anos. Para o Brasil, isto representa até 4.800.000 novos casos a cada ano (ZAMBOLIN et.al., 2008). Os medicamentos representam a principal causa de intoxicações humanas registradas no Brasil. MOTA et.al. (2002) afirmaram que foi a partir de 1994 que os medicamentos assumiram a primeira posição como agente mais responsável por quadros de intoxicação aguda no país, respondendo por 24,5% do total desse evento naquele ano. De acordo o relatório mais recente publicado pelo SINITOX, em 2013, o medicamento ainda é o agente que mais causa intoxicações humanas, no Brasil. Nesse ano, foram registrados 42.128 casos de intoxicação, os medicamentos foram responsáveis por 28,45% do total de casos. Entre 2010 e 2013, houveram 87556 ± 30415 casos de intoxicação/ano, em média. Os eventos associados a medicamentos envolveram uma $27,8 \pm 0,9\%$ de todos os casos, no mesmo período. A diminuição no total de intoxicações registrada em 2013 deve-se à falta de envio ao RENACIAT do relatório anual das intoxicações registradas pelos CIATs.

BORTOLETTO E BOCHNER (1999) estudaram o impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil, entre os anos de 1993 a 1996. Eles afirmaram que durante essa época foram registrados no Brasil, pelo SINITOX, 217.512 casos de intoxicação humana. A intoxicação por medicamentos foi responsável por 57.748 dos casos, correspondendo a 27% do total. Além disso, a faixa etária mais acometida por intoxicações medicamentosas foi a de menores de cinco anos, com 33% dos casos, seguida pela de 20 a 29 anos, com 19%, e a de 15 a 19 anos, com 13%. Nesse mesmo período, os medicamentos ocuparam a segunda colocação como agente mais responsável por óbitos, precedido somente por pesticidas agropecuários, com respectivamente 0,46% e 3% de letalidade. Entretanto, os medicamentos foram responsáveis por um número superior de casos de intoxicação (57.748) quando comparados aos pesticidas agropecuários (17.512 de casos).

Diversos estudos realizados sobre a intoxicação por medicamentos no Brasil mostram que os grupos populacionais mais atingidos por esse evento são as crianças entre zero a quatro anos e as mulheres. As circunstâncias mais frequentes em casos de intoxicação por medicamentos são a tentativa de suicídio e acidentes individuais, com cerca de 40% dos casos cada. A letalidade dessas intoxicações chega a 0,5%, dependendo do período avaliado. (BOCHNER, SOUZA (2010); BORTOLETTO, BOCHNER (1999); BERNADES,

TURINO, SOUZA (2010). MATOS, ROZENFET, BORTOLETTO, (2002). Entretanto, essas informações referem-se somente aos casos registrados e não é fidedigno quanto à magnitude do problema, uma vez que no Brasil, desde a década de 80 a principal fonte de dados sobre intoxicações são as publicações do SINITOX, a partir de informações fornecidas espontaneamente, sem padronização de conceitos, agentes tóxicos e outros critérios.

Em países desenvolvidos como Alemanha, França, Itália, Estados Unidos, Inglaterra e Canadá a intoxicação por medicamentos também possui uma alta prevalência, correspondendo entre um terço e a metade dos casos de intoxicação registrados. A faixa etária mais atingida por esse evento é a de menores de 5 anos (MATOS, et al., 2002). Os medicamentos são a principal causa de intoxicação registrada pelos centros de controle de veneno (PCC) em diferentes contextos. Nos Estados Unidos, cerca de 2 milhões de casos de exposição a agentes tóxicos foram reportados em 2015, dos quais quase 1,5 milhão foram causados por medicamentos. A partir de 2008, a intoxicação por medicamentos tornou-se a principal causa de morte por lesão nos Estados Unidos, superando os acidentes de trânsito. Um estudo realizado por WARNER et. al., 2008, constatou que a cada 10 mortes por intoxicação 9 eram causadas por medicamentos. E ainda, durante as últimas três décadas o número de mortes em decorrência da intoxicação por medicamentos aumentou seis vezes, de cerca de 6.100 óbitos, em 1980 para 36.500 óbitos, em 2008.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Levantamento dos dados de intoxicação por medicamentos, registrados no CIATox-DF entre 2011 e 2016, categorização e descrição da evolução dos quadros observados.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Sistematização dos dados de intoxicação por medicamentos registrados no CIATox-DF, utilizando as categorias ATC
- Categorização e descrição da evolução dos quadros de intoxicação observados.
- Avaliação dos perfis de intoxicação das categorias M01A e N02 (antiinflamatórios não esteroidais), N06A (antidepressivos) e N06B (psicoestimulantes).

3. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal sobre intoxicações por medicamentos registrados no Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal (CIATox-DF). O CIATox-DF foi fundado em 1983 por médicos do Hospital de Base do Distrito Federal. Foi reaberto em 2004 e tornou-se subordinado à Subsecretaria de Vigilância a Saúde (SVS), da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O CIATox-DF presta apoio técnico aos profissionais de saúde em acidentes tóxicos, em regime de plantão permanente (24 horas/dia) em categoria de urgência, sobre diagnóstico, prognóstico, prevenção das intoxicações (os agentes tóxicos envolvidos nos casos de intoxicações incluem: agrotóxicos, medicamentos (uso humano ou animal), produtos de uso doméstico, cosmético e higiene, plantas tóxicas, drogas lícitas e ilícitas, animais peçonhentos, alimentos e bebidas contaminados com agentes tóxico, ou qualquer agente outro agente que poderá desencadear um quadro de toxicidade). Como também orienta a população acerca de medidas de prevenção que devem ser tomadas para minimizar os efeitos das intoxicações até que eles se dirijam e sejam atendidos em unidades de saúde. O CIATox-DF possui um grupo multidisciplinar de profissionais, entre eles médicos, enfermeiros e farmacêuticos, além de estagiários que são incumbidos de prestar apoio técnico e orientações aos profissionais de saúde e a população.

A população de estudo foi composta por indivíduos de todas as faixas etárias, do sexo masculino e feminino vítimas de intoxicação por medicamentos notificado pelo CIATox-DF, no período de 1º de janeiro de 2011 até 31 de dezembro de 2016. Os critérios de inclusão foram somente os casos de intoxicação por medicamentos e casos de intoxicação mista, por medicamentos e algum outro agente. Todas as faixas etárias e sexo dos envolvidos foram incluídos no estudo de forma anônima. Os critérios de exclusão foram intoxicações que não envolviam medicamentos, ou cujos dados estavam incompletos e/ou corrompidos.

A fonte primária de dados foram os prontuários eletrônicos que registram a história clínica da intoxicação, o agente tóxico envolvido, evolução clínica do paciente e o desfecho final dos casos de intoxicações atendidos no CIATox-DF. Esses dados foram transferidos pela equipe do CIATox-DF para uma planilha do EXCEL e utilizada neste estudo. A planilha continha informações sobre as variáveis: idade, sexo, circunstância, nome do agente tóxico e desfecho, que foram analisadas no presente estudo. Os agentes tóxicos primeiramente, foram padronizados para a Denominação Comum Brasileira (DCB). A DCB é a

denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária. Foi instituída por meio das Resoluções RDC nº 63, de 28 de dezembro de 2012 e RDC nº 164, de 3 de julho de 2017 que, respectivamente, definem os critérios de nomenclatura e a relação atualizada das DCB vigentes. Após isso, os medicamentos foram classificados pela *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). As substâncias são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que elas atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Os fármacos são classificados em cinco diferentes níveis. O primeiro nível é anatômico, representado por uma letra, há quatorze grupos anatômicos principais na classificação ATC. O segundo nível são dois números que representam os subgrupos terapêuticos, o terceiro e quarto nível são uma letra cada que especificam os subgrupos terapêuticos ou farmacológicos e o quinto e último nível são dois números que representam a substância química específica. (OLSON; SINGH, 2017).

O presente estudo utilizou uma fonte de dados secundária que garantiu o sigilo e anonimato das informações do paciente. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP-FS-UnB) parecer número 2.103.000 e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/SES/DF) parecer número 2.137.754.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Perfil epidemiológico das intoxicações

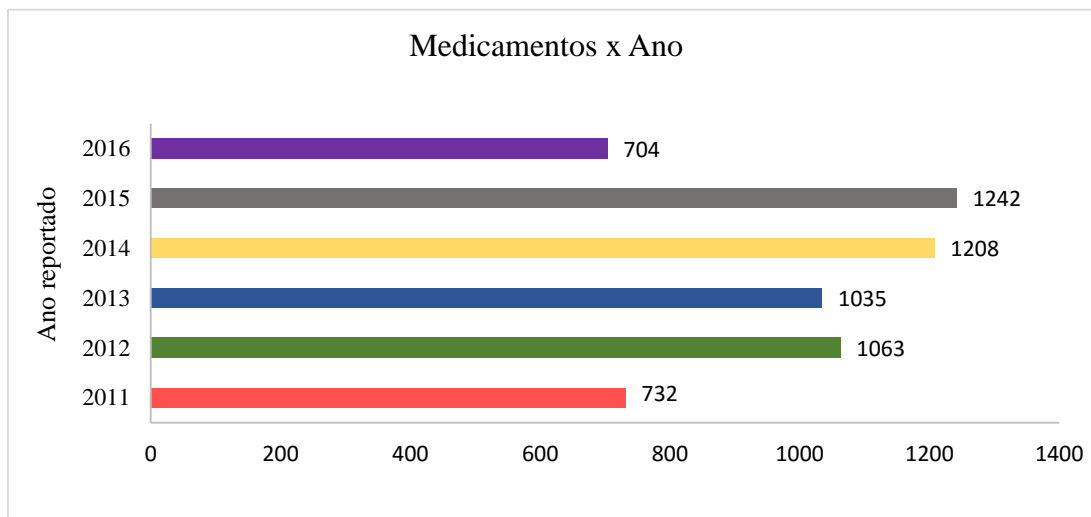


Figura 1- Número de casos de intoxicações com envolvimento do agente medicamento, registrados no CIATox-DF por ano.

A figura 1 mostra o número de intoxicações com o envolvimento do agente medicamento, por ano reportado. Foram registrados neste período 5.984 casos de intoxicações com o envolvimento do agente, o ano de 2015 registrou o maior número de casos (1.242). No ano de 2016, ocorreu uma diminuição substancial inesperada do número de intoxicações, esse fato pode ser explicado porque o serviço de assistência técnica prestada aos profissionais de saúde e apoio a população sobre as intoxicações por diversos agentes, por meio de assessoria telefônica gratuita, pelo telefone 0800 foi interrompido por falta de verba do governo.

Intoxicações exógenas em crianças de zero a 12 anos de idade são comuns e constituem um significativo problema de saúde pública (DAYASIRI; JAYAMANNE; JAYASINGHE, 2017; RAMOS *et al.*, 2010; SCHMERTMANN; WILLIAMSON; BLACK, 2014); (OMS, 2002). As intoxicações acidentais em crianças menores que 5 anos de idade representam 7% de todos os acidentes nesta faixa etária (OMS, 2008); (GHESHLAGHI *et al.*, 2013). No Brasil, intoxicação acidental é a quarta maior causa de morte de crianças entre 1 a 14 anos, depois de mortes por traumas, afogamento e queimaduras. Anualmente, cerca de 6 mil crianças até 14 anos morrem e 140 mil são hospitalizadas em decorrência destas lesões. (TAVARES, *et al.*, 2013). O medicamento, no Brasil, tem sido apontado como

principal responsável por intoxicações acidentais em crianças (BARACAT *et al.*, 2000); e segundo a OMS (2008) foi a principal causa de intoxicações não fatais em crianças no mundo.

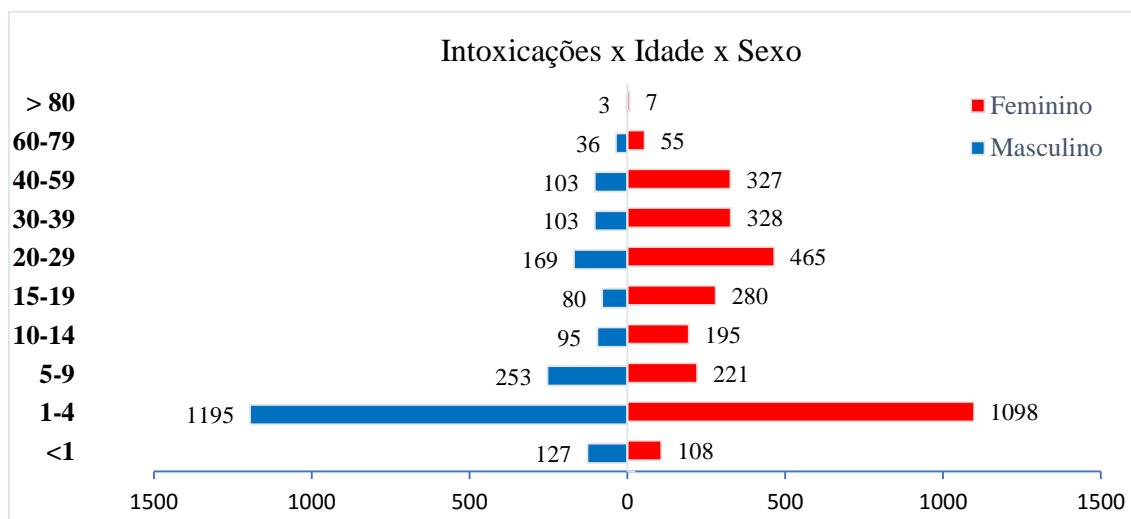


Figura 2- Idade, em anos, e sexo dos indivíduos envolvidos em casos de intoxicações por medicamentos reportados ao CIATox-DF no período de 2011 a 2016.

No período de estudo os casos de intoxicações em crianças na faixa etária entre e 1 e 4 anos foram prevalentes, correspondendo a 38,3% dos 5.984 casos registrados neste período (Figura 2). Crianças do sexo masculino foram parcialmente mais acometidos nesta faixa etária, com 52,1%. No Brasil, o Sistema Nacional de Informações Tóxico- Farmacológicas (SINITOX) no ano de 2013 registou uma prevalência de 30,2 % de intoxicações por medicamentos na faixa etária entre 1 a 4 anos. Neste ano, houveram 18.799 intoxicações humanas por medicamentos, 5.688 ocorreram neste grupo etário. No Relatório mais recente publicado pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS), mostra que foram registrados 6.332 casos de intoxicações por medicamentos no ano de 2014 e que crianças de 1 a 4 anos foram as mais afetadas, correspondendo a 1.747 casos, prevalência de 27% (CIT/RS, 2014). O Centro de Informações e Assistência Toxicológica do Hospital João XXIII (CIATox-BH) divulgou um relatório dos atendimentos realizados pelo estabelecimento de saúde 2015, neste ano houveram 13.293 casos de intoxicações por diversos agentes, os medicamentos representaram 26% (N=3.477) e as crianças de 1 a 5 anos foram mais acometidas com 22,5% (N= 2.993) (CIATox/BH, 2015). O Centro de Informação Toxicológica de Santa Catarina (CIT-SC), no relatório de 2015, mostrou que os medicamentos foram o segundo agente mais responsável por intoxicações (N= 3.033; N intoxicações= 11.229) e que as crianças de 1 a 4 anos foram responsáveis por 15,8% de todos

os casos de intoxicações registrados (CIT/SC, 2015). Um estudo realizado por (MENDONÇA *et al.*, 2016), sobre intoxicações agudas em crianças de 0 a 14 anos atendidas no Hospital Geral Roberto Santos e pelo Centro Antiveneno da Bahia, mostrou que crianças de 1 a 4 anos (48,7%) e do sexo masculino (53,4%) foram mais acometidas e o principal agente tóxico envolvido foram os medicamentos.

Dados de outros países também corroboraram os dados encontrados neste trabalho. Um estudo feito na Turquia, sobre o padrão de intoxicações agudas na infância mostrou que as crianças menores que 5 anos do sexo masculino foram as principais vítimas e o agente tóxico mais frequente foram os medicamentos (ANDIRAN; SARIKAYALAR, 2004). Um estudo realizado em Bangladesh, Colômbia, Egito e Paquistão sobre lesões involuntárias na infância mostrou que o medicamento foi o principal agente tóxico envolvido em intoxicações acidentais e que crianças de 1 a 4 anos (56%) do sexo masculino (65%) foram prevalentes (HYDER *et al.*, 2009). Em Israel, um estudo feito por BENTUR *et al.*, 2014, mostrou que das 31.519 intoxicações, a faixa etária menores de 6 anos teve uma prevalência de 43,1%, nos Estados Unidos a prevalência foi de 46,9% nessa faixa etária (MOWRY *et al.*, 2016) e na Austrália prevalência foi de 40% (VPIC, 2016).

A literatura mostra que crianças menores de cinco anos possuem um maior risco de intoxicar-se acidentalmente. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2006). Diversos autores atribuem a prevalência de intoxicações em crianças de 1 a 4 anos, à fase de desenvolvimento (CHRISTOFFEL *et al.*, 1992; AGRAN *et al.*, 2003; SCHMERTMANN; WILLIAMSON; BLACK, 2014; OZDEMIR *et al.*, 2012). Esta fase é caracterizada pela oralidade. Então crianças nesta faixa etária levam todos os objetos a seu alcance a boca e ainda são mais hábeis do que crianças menores, de até um ano, sendo capazes de abrir embalagens, alcançar armários e gavetas, onde a família armazena os medicamentos, além da inaptidão de prever e evitar situações de perigo, somados a maior tendência para imitar e repetir comportamentos (SCHMERTMANN; WILLIAMSON; BLACK, 2014; GHESLAGHI *et al.*, 2013; TAVARES, *et al.*, 2013).

O local onde ocorrem as intoxicações acidentais em criança nesta faixa etária é primordialmente, em ambientes domésticos (AZKUNAGA *et al.*, 2013; BENTUR *et al.*, 2014; LOURENÇO *et al.*, 2008). O armazenamento inadequado dos medicamentos é um fator de risco para intoxicações acidentais em crianças (MAJSK-NEWMAN *et al.*, 2014). Um estudo realizado na Espanha mostrou que 15,6% dos casos de intoxicação por

medicamentos, estes eram armazenados em locais inseguros (AZKUNAGA *et al.*, 2013). A distração dos cuidadores no momento do acidente, falta de Embalagem Especial de Proteção à Criança (EEPC), o limitado incentivo a medidas de prevenção, a falta de uma política de medicamentos direcionada a esse grupo, o uso indiscriminado de medicamentos e embalagens coloridas que atraem as crianças também contribuí para esse agravo. (SHANNON, 2000; MINTEGI *et al.*, 2006; DAYASIRI; JAYAMANNE; JAYASINGHE, 2017).

Estudos mostraram que as EEPC, na Inglaterra, reduziram o número de mortes por intoxicações em crianças menores de 10 anos (European Report on Child Injury Prevention, OMS, 2008) e nos Estados Unidos, desde a implementação de embalagens seguras para crianças em alguns produtos, houve uma diminuição de intoxicação por estes produtos listados, a taxa de mortalidade por intoxicações em crianças menores de 5 anos reduziu de 2 a cada 100.000 para 0.5 a cada 100.000, entre os anos de 1973 e 1982 (World Report on Child Injury Prevention, OMS, 2008). No Brasil, estava em tramitação um projeto de lei que criava embalagens especiais para medicamentos e outros produtos de uso doméstico, a aprovação do projeto de Lei Nº 530 de 2003, poderia impactar substancialmente as intoxicações em crianças, que são as maiores vítimas desse evento, porém esse projeto de lei foi arquivado em 2008 (BRASIL, 2008).

Nota-se uma tendência neste estudo, intoxicações medicamentosas na infância, crianças até 9 anos de idade, do sexo masculino foram mais afetadas do que as do sexo feminino. Estudos realizados por (LOURENÇO *et al.*, 2008; SCHMERTMANN; WILLIAMSON; BLACK, 2014; SHOTAR, 2005) corroboraram com o que foi encontrado aqui. De acordo com dados da OMS, crianças menores de 15 anos do sexo masculino, possuem uma maior taxa de mortalidade por lesões do que as mulheres da mesma faixa etária (OMS, 2008). Questões culturais, como a menor vigilância por parte da família aos meninos, resultando em maior liberdade para realizar atividades sem vigilância contribui para essa tendência (MENDONÇA *et al.*, 2016).

As intoxicações acidentais desempenham papel relevante na infância, pois são frequentes, possuem altos custos de tratamento e ainda tem possibilidade de sequelas. Apesar disto, as intoxicações agudas na infância resultam em morbidade importante e baixa letalidade (TAVARES *et al.*, 2013). É um agravo evitável, portanto são necessárias medidas de prevenção, instruções sobre o armazenamento correto dos medicamentos e

conscientização sobre os riscos do ambiente doméstico, aonde ocorrem a maioria das intoxicações.

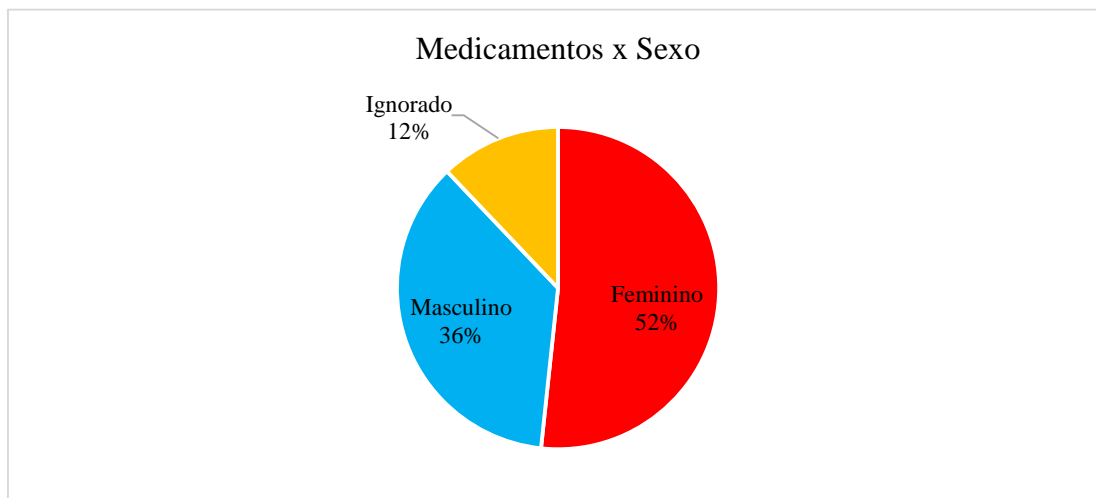


Figura 3- Sexo dos indivíduos envolvidos em casos de intoxicações por medicamentos registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016.

Na análise em relação ao sexo, a Figura 3 mostra o predomínio de intoxicações medicamentosas no sexo feminino (52%). De acordo com o SINITOX, em 2011 houveram 30.249 casos de intoxicação medicamentosa e as mulheres foram mais acometidas (N=18.454) com 61% dos casos. No CIT-SC o sexo feminino foi responsável por 51% de todos casos de intoxicação registrados em 2015 (N=11.229) (CIT/SC, 2015). No CIT-RS as intoxicações por medicamentos no sexo feminino também foram prevalentes, dos 6.336 casos registrados em 2014, 63,7% ocorreram em mulheres (CIT/RS, 2014). Este dado também é corroborado por outros estudos que mostram que as mulheres utilizam mais medicamentos do que os homens (ARRAIS *et al.*, 2005; CARVALHO *et al.*, 2005; ZHANG *et al.*, 2016). Alguns autores relacionam como possíveis razões para isso, o fato das mulheres se automedicarem mais que os homens e praticarem o armazenamento domiciliar de medicamentos (LINJAKUMPU *et al.*, 2002), além de aspectos socioculturais, como a maior busca por serviços de cuidado a saúde e o maior zelo próprio (SANTOS; BARRETO; COELHO, 2009).

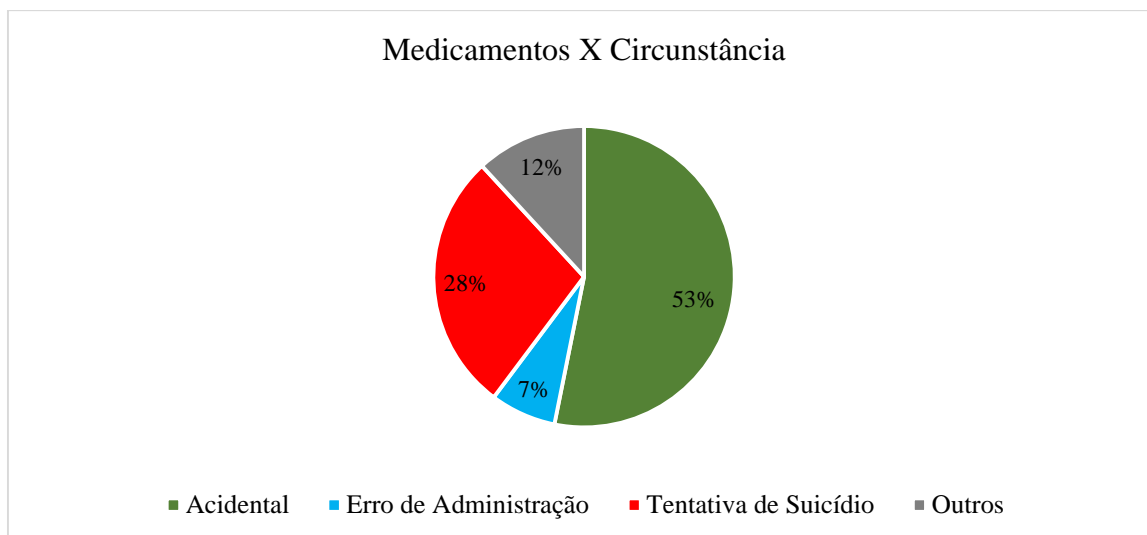


Figura 4- Circunstância das intoxicações medicamentosas reportadas ao CIATox-DF no período de 2011 a 2016.

Intoxicações acidentais (Figura 4) foram a principal circunstância (53%), seguido pela tentativa de suicídio (28%), erro de administração (8%) e outros (12%). Somadas as circunstâncias acidental e tentativa de suicídio representaram 81%. No SINITOX foram registrados 30.249 casos de intoxicações por medicamentos, intoxicações acidentais representaram 32,5%, a tentativa de suicídio foi prevalente 39,4%. Bortoletto e Bochner (1999) , discorreram sobre o impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas, no Brasil, e constatou que 44% das intoxicações medicamentosas foram notificadas como tentativas de suicídio e 40% acidentais. As principais vítimas das intoxicações acidentais neste estudo foram, principalmente, crianças de até 5 anos de idade.

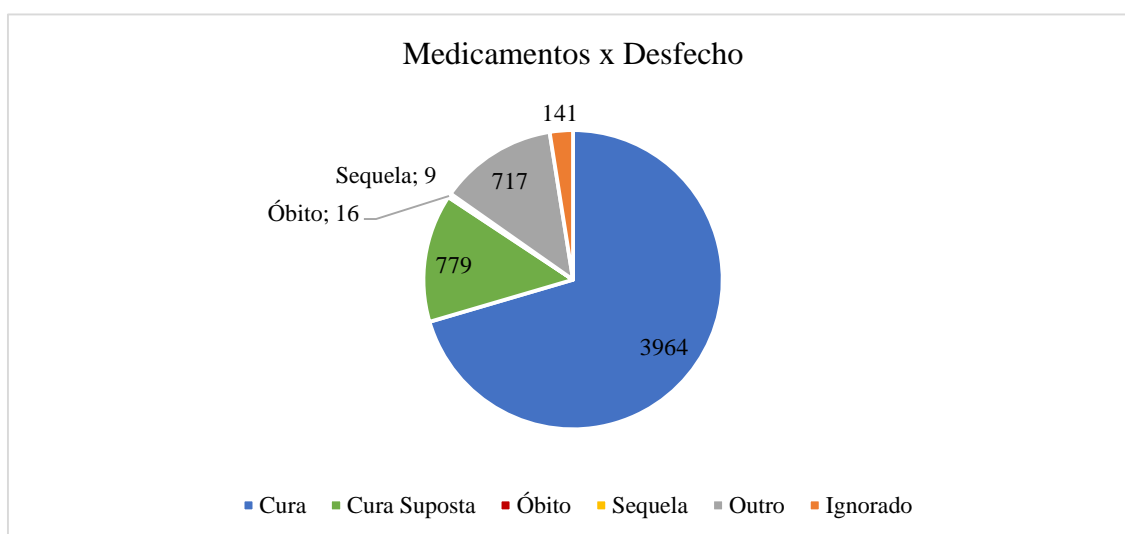


Figura 5- Desfecho dos casos de intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016.

A Figura 5 mostra que a maioria dos casos de intoxicação evoluíram para cura (70,8%) e cura suposta (13,9%). Foram relatados 16 óbitos, portanto os casos de intoxicações por medicamentos registrados no CIATox-DF apresentaram baixo coeficiente de letalidade. Dos 16 óbitos registrados, 13 casos foram relacionados a fármacos que atuam no Sistema nervoso, dentre eles paracetamol (ATC N02BE01), haloperidol (ATC N05AD01), bromazepam (ATC N05BA08) amitriptilina (ATC N06AA09), topiramato (ATC N03AX11), diazepam (N05BA01), clonazepam (ATC N03AE01), carbamazepina (ATC N03AF01) e bupropiona (ATC N06AX12). Um estudo recente sobre o índice de toxicidade fatal de fármacos na Finlândia, durante os anos de 2005, 2009 e 2013, corroborou com este estudo, uma vez que mostrou que os fármacos que possuem o maior índice de toxicidade fatal, eram os que agiam no sistema nervoso (78.6%) Destes os mais prevalentes foram os psicodélicos (ATC N05), psicoanalépticos (ATC N06); analgésicos (ATC N02) e antiepilépticos (ATC N03) (OJANPERÄ; KRIIKKU; VUORI, 2016).

4.2 Grupos anatômicos de acordo com a ATC dos medicamentos envolvidos em casos de intoxicações reportados ao CIT-DF

4.2.1 Subgrupos terapêuticos

As intoxicações tiveram o envolvimento amplo de fármacos que atuam em diferentes grupos anatômicos e sistemas e diversas classes terapêuticas. O Quadro 1 mostra os diferentes grupos anatômicos e subgrupos terapêutico, de acordo com a classificação ATC, relatados no CIT-DF

<i>Código Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)</i>
A- Aparelho digestivo e metabolismo
A02- Antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência
A03- Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos
A04- Antieméticos e antinauseantes
A05- Terapêutica biliar e hepática
A06- Laxativos
A07- Antidiarreicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais
A08- Preparados antiobesidade, excluindo produtos dietéticos
A10- Medicamentos usados na diabetes
A11- Vitaminas

A12- Suplementos minerais
A14- Anabolizantes para uso sistêmico
A16- Outros produtos para as vias digestivas e metabolismo
B- Sangue e órgãos hematopoiéticos
B01- Medicamentos antitrombóticos
B02- Anti-hemorragicos
B03- Preparados antianêmicos
B05- Substitutos do sangue e soluções de perfusão
C- Aparelho cardiovascular
C01- Terapêutica cardíaca
C02- Antihipertensivos
C03- Diuréticos
C05- Vasoprotetores
C07- Betabloqueadores
C08- Bloqueadores dos canais de cálcio
C09- Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina
C10- Hipoglicemiantes
D- Medicamentos dermatológicos
D01- Antifúngicos para uso dermatológico
D02- Emolientes e protetores
D03- Preparados para tratamento de feridas e úlceras
D04- Antipruriginosos, incluindo anti-histamínicos, anestésicos
D06- Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico
D07- Corticosteroides, preparados dermatológicos
D08- Antissépticos e desinfetantes
D10- Preparados antiacneicos
D11- Outros preparados dermatológicos
G- Aparelho genito urinário e hormônios sexuais
G01- Anti-infecciosos e antissépticos ginecológicos
G02- Outros preparados ginecológicos
G03- Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital
G04- Medicamentos urológicos
H- Preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormonas sexuais

H01- Hormônios hipofisários, hipotalâmicos e análogos
H02- Corticosteroides para uso sistêmico
H03- Terapêutica tiroidiana
J- Antiinfeciosos gerais para uso sistêmico
J01- Antibacterianos para uso sistêmico
J02- Antimicóticos para uso sistêmico
J04- Antimicobacterianos
J05- Antivirais para uso sistêmico
J07- Vacinas
L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
L01- Agentes antineoplásicos
L02- Terapêutica endócrina
L03- Imunoestimulantes
L04- Agentes imunossupressores
M- Sistema esquelético e muscular
M01- Antiinflamatórios e antireumáticos
M02- Produtos tópicos para dores articulares e musculares
M03- Relaxantes musculares
M04- Preparados antigotosos
M05- Medicamentos para tratamento de doenças ósseas
N- Sistema nervoso
N01- Anestésicos
N02- Analgésicos
N03- Antiepilépticos
N04- Antiparkinsonianos
N05- Psicolépticos
N06- Psicoanalépticos
N07- Outros medicamentos do sistema nervoso
P- Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
P01- Antiprotozoários
P02- Anti-helmínticos
P03- Escabicidas, inseticidas e repelentes
R- Aparelho Respiratório

R01- Preparados para uso nasal
R02- Preparados para uso na orofaringe
R03- Antiasmáticos
R05- Preparados contra a tosse e resfriados
R06- Anti-histamínicos para uso sistêmico
S- Órgãos Sensoriais
S01- Produtos oftalmológicos
S02- Produtos otológicos
S03- Produtos oftalmológicos e otológicos
V- Vários
V08- Meios de contraste

Quadro 1- Medicamentos envolvidos em intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016, de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC.

4.2.2 Distribuição dos casos de intoxicação por supercategoria

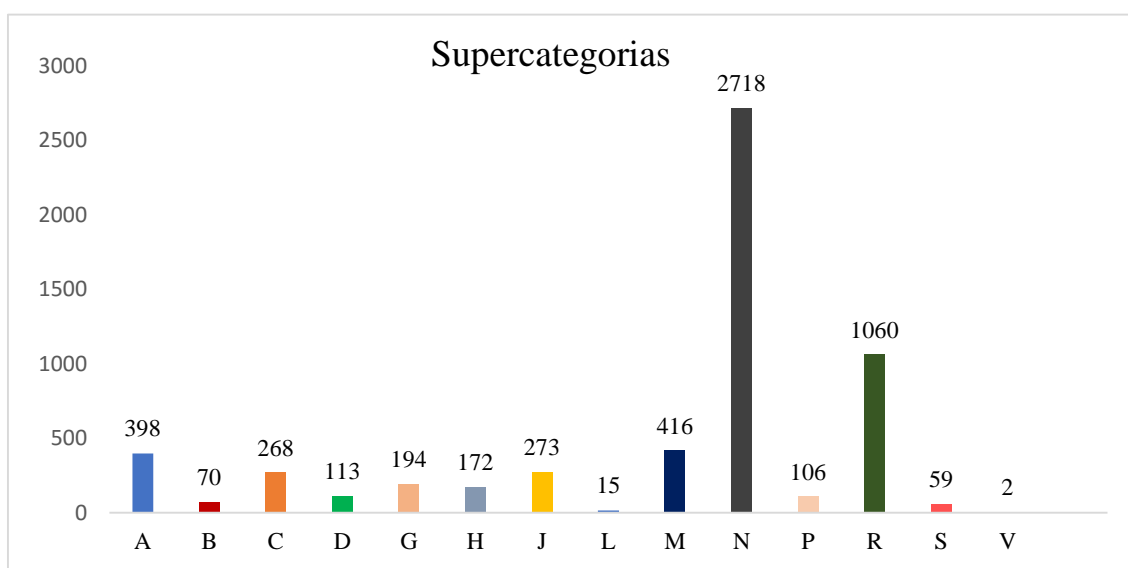


Figura 6- Medicamentos envolvidos em intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016. De acordo com o primeiro nível de classificação ATC. Legenda vide Quadro 1

A Figura 6 mostra os medicamentos envolvidos nos casos de intoxicações no CIATox-DF no período de 2011 a 2016 divididos em grupos anatômicos, de acordo com a classificação ATC. Nota-se que houveram fármacos que atuam nos 14 grupos anatômicos descritos pela classificação. Os fármacos que atuam no Sistema Nervoso foram os mais

prevalentes, com 45,4% de todos os casos, seguido pelos fármacos que atuam no aparelho respiratório com 17,71%, fármacos que agem no sistema músculo esquelético com 6,9% e fármacos que atuam aparelho digestivo e metabolismo com 6.6%. Souza et al. (2014), utilizaram a classificação ATC, em uma revisão sistemática sobre a morbidade e mortalidade dos medicamentos, e constataram que as principais vítimas dos efeitos nocivos relacionados aos medicamentos eram as crianças e os idosos e os principais medicamentos eram os agiam no sistema nervoso central, no sistema respiratório, os antiinfeciosos de uso sistêmico, e os medicamentos cardiovasculares. Dados de outros Centros de Intoxicação apontam que os fármacos que atuam no sistema nervoso são bastante prevalentes. Em 2015, o CIAT-BH registrou 3.477 casos de intoxicação medicamentosa, e os fármacos antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, analgésicos e benzodiazepínicos representaram 48 % de todos os casos de intoxicações notificadas. Em 2014, o CIT do Rio Grande do Sul notificou 6.332 casos de intoxicação por medicamentos, benzodiazepínicos, antidepressivos, analgésicos/antipiréticos e anticonvulsivantes, que foram as principais classes de medicamentos envolvidos (CIT/RS, 2014).

A prevalência dos medicamentos que atuam no sistema respiratório é possivelmente devido ao perfil etário mais acometido por intoxicações notificadas no período de estudo que foram crianças de até 4 anos, e os fármacos que atuam neste grupo anatômico foram mais reportados em crianças. Dos 1.060 casos de intoxicações envolvendo fármacos que atuam no aparelho respiratório, 648 (61%) ocorreram em crianças menores que 5 anos. Os antiinflamatórios que atuam no sistema músculo esquelético, principalmente o ibuprofeno, estão relacionados à automedicação por serem medicamentos isentos de prescrição (MIP) e os fármacos que atuam no trato digestivo e metabolismo, sistema cardiovascular e nervoso estão entre os mais consumidos pela população (GALVAO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2013).

4.2.3 Circunstância das intoxicações distribuídas de acordo com o primeiro nível da classificação ATC

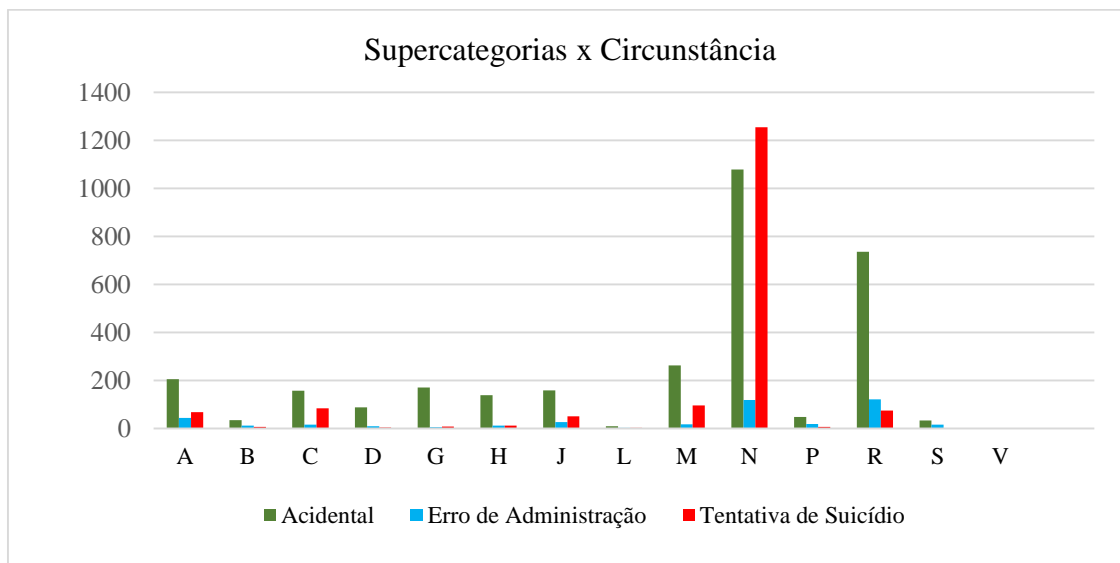


Figura 7- Circunstâncias das intoxicações registrados no CIATox-DF no período de 2011 a 2016, distribuídas de acordo com o primeiro nível de classificação ATC. Legenda vide Quadro 1

A Figura 7 mostra as circunstâncias distribuídas de acordo com o primeiro nível de classificação ATC. Nota-se que intoxicações acidentais foram prevalentes em todos os grupos, exceto em fármacos que atuam no sistema nervoso que foram relacionados, principalmente, a tentativas de suicídio. Um estudo feito por Osváth e Fekete (2003) sobre tentativas de suicídio entre 1997 e 2001 mostrou que os fármacos que atuam no sistema nervoso foram prevalentes nas tentativas de suicídio, principalmente os psicotrópicos. Outros estudos também relacionam os fármacos que agem no sistema nervoso as tentativas de suicídio (SINNIAH *et al.*, 2014; SHEIKH *et al.*, 2015).

4.2.4 Distribuição dos casos de intoxicação por supercategoria ATC

4.2.4.1 Categoria A (Aparelho digestivo e metabolismo)

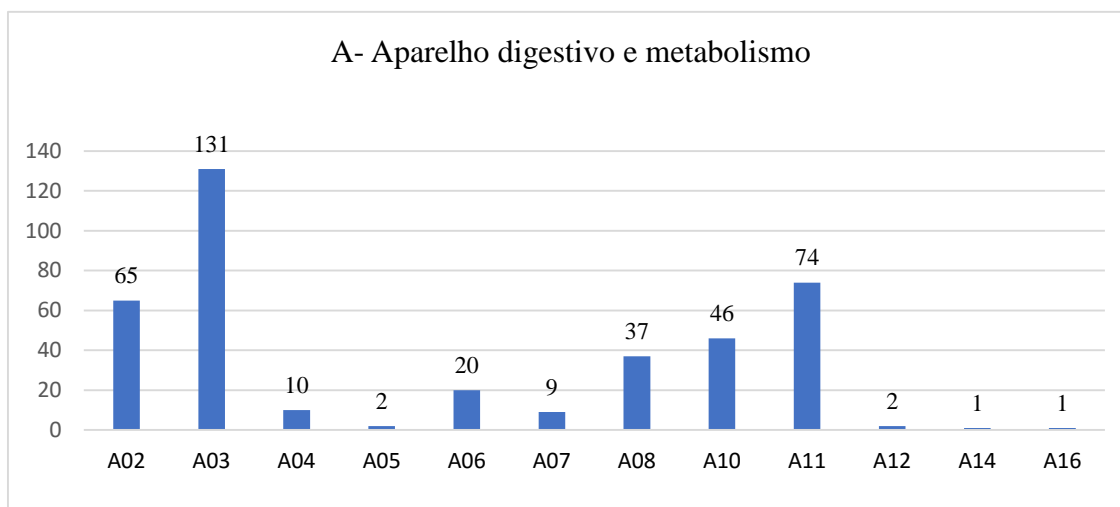


Figura 8- Fármacos que agem no aparelho digestivo e metabolismo (Categoria ATC – A) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda vide Quadro 1

Os fármacos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo foram responsáveis por 6,6% de todos os casos de intoxicações medicamentosas no período de estudo. A figura 8 mostra os subgrupos terapêuticos, de acordo com a classificação ATC, dos fármacos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo. Nota-se que há 12 diferentes subgrupos terapêuticos envolvidos neste grupo anatômico. O grupo terapêutico A03- Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos foram prevalentes (32,9% da categoria), os principais fármacos desta classe envolvidos nos casos de intoxicações notificados foram bromoprida (ATC A03FA04), dimeticona/simeticona (ATC A03AX13), domperidona (ATC A03FA03) e a escopolamina (ATC A03BB01). As vitaminas (A11) foram responsáveis por 19% dos casos de intoxicações deste grupo. O grupo dos antiácidos, medicamentos para tratamento da úlcera péptica e da flatulência (A02) foi o terceiro mais prevalente (16,3%), e os principais fármacos envolvidos foram omeprazol (ATC A02BC01) e a ranitidina (ATC A02BA02). Em seguida vieram os fármacos que atuam no diabetes (A10), com 11,5% dos casos do grupo. Os medicamentos mais envolvidos foram: metformina (ATC A10BA02) e glibenclamida (ATC A10BB01). Os preparados antiobesidade, excluindo produtos dietéticos (A08) foram responsáveis por 9,2% dos casos deste grupo anatômico, o principal fármaco de interesse dessa classe foi a sibutramina (ATC A08AA10). Os laxativos (A06) representaram 5% dos casos e o principal fármaco envolvido

foi o bisacodil (ATC A06AB02). Os outros subgrupos terapêuticos representaram 6,2% (A04- Antieméticos e antinauseantes; A05- Terapêutica biliar e hepática A07- Antidiarreicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais; A14- Anabolizantes para uso sistêmico e A16- Outros produtos para as vias digestivas e metabolismo).

4.2.4.2 Categoria B (Sangue e órgãos hematopoiéticos)

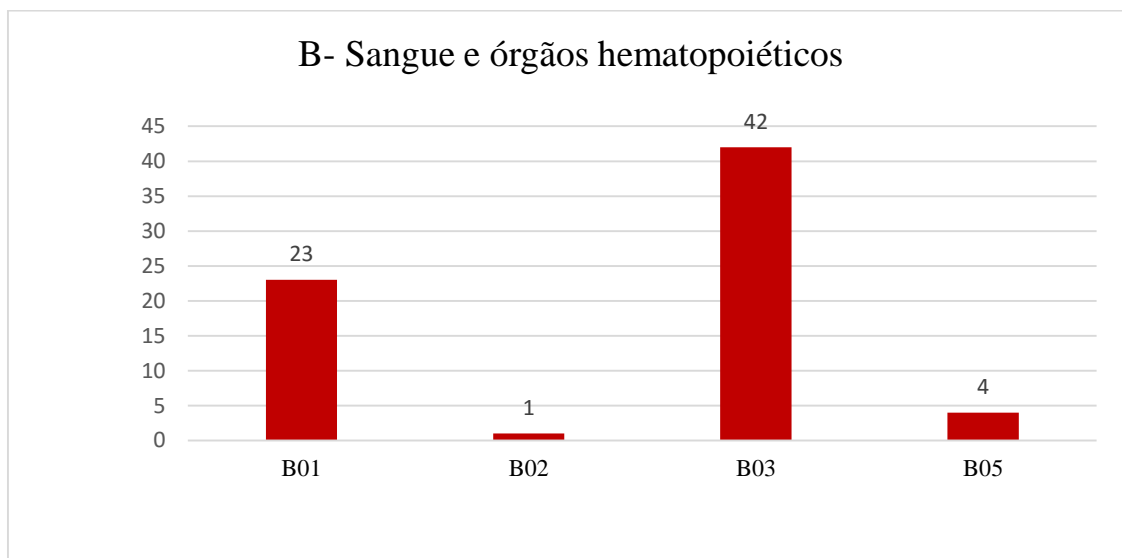


Figura 9- Fármacos que agem no sangue e órgãos hematopoiéticos (Categoria ATC – B) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Dos fármacos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos (Figura 9), o grupo terapêutico prevalente foi o que engloba os preparados antianêmicos (60%). O principal fármaco desta classe foi o sulfato ferroso (ATC B03AA07). Os medicamentos antitrombóticos foram responsáveis por 32,8% dos casos, os fármacos mais frequentes foram: rivaroxabana (ATC B01AF01) e varfarina (ATC B01AA03).

4.2.4.3 Categoria C (Aparelho cardiovascular)

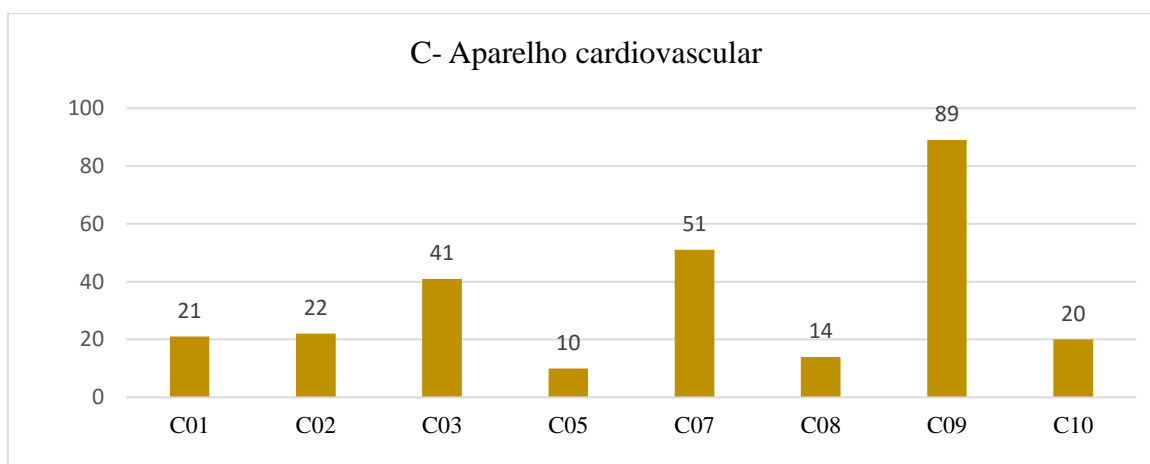


Figura 10- Fármacos que agem no aparelho cardiovascular (Categoria ATC – C) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Os fármacos que atuam no sistema cardiovascular estavam envolvidos em 268 casos de intoxicações (Figura 10). Os fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina (C09) foram os mais prevalentes neste grupo com 33,2%, e os principais medicamentos desta classe terapêutica foram: losartana (ATC C09CA01), captopril (ATC C09AA01) e enalapril (ATC C09AA02). Seguido pelos agentes betabloqueadores (C07) com 19% dos casos, os principais medicamentos envolvidos foram o propranolol (ATC C07AA05) e o atenolol (ATC C07AB03). Os Diuréticos (C03) foram o terceiro subgrupo terapêutico mais prevalente, representando 15,3%. Os medicamentos mais frequentes foram: hidroclorotiazida, (ATC C03AA03), furosemida (ATC C03CA01) e indapamida (ATC C03BA11). Os antihipertensivos (C02) foram responsáveis por 8,2% dos casos, os fármacos mais frequentes foram: clonidina (ATC C02AC01) e metildopa (ATC C02AB01). C01- Fármacos que atuam na terapêutica cardíaca e C10- Hipoglicemiantes representaram 7,8% e 7,4 e os principais fármacos da classe foram: propafenona (ATC C01BC03) e sinvastatina (ATC C10AA01), respectivamente. Os vasoprotetores (C05) e os bloqueadores dos canais de cálcio (C08) foram responsáveis por uma quantidade menor de casos de intoxicação, 3,7% e 5,2% respectivamente, e os principais fármacos foram diosmina (ATC C05CA03) e o anlodipino (ATC C08CA01), respectivamente.

4.2.4.4 Categoria D (Medicamentos dermatológicos)

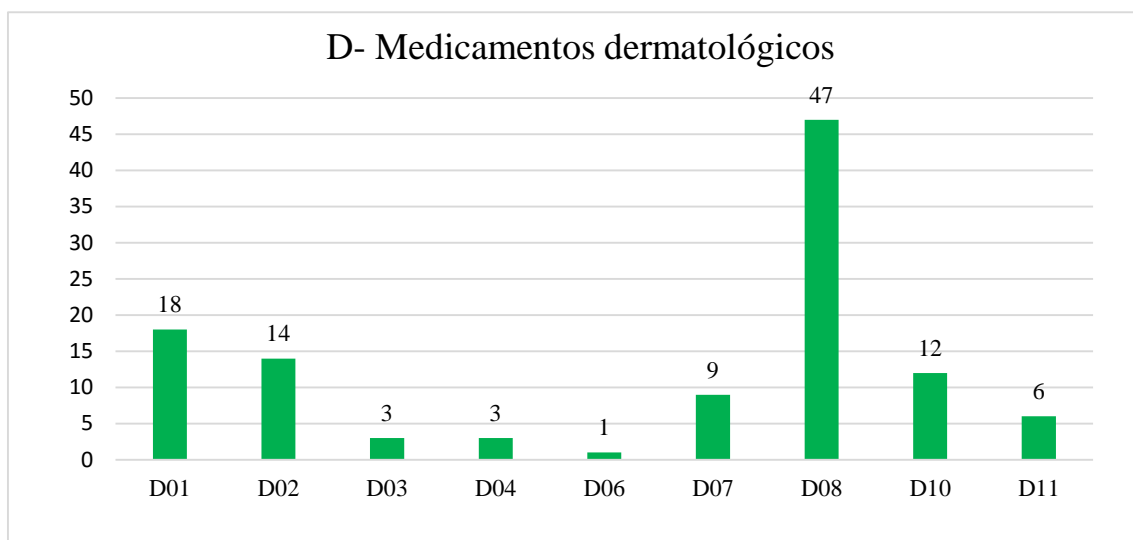


Figura 11- Fármacos Dermatológicos (Categoria ATC – D) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Os fármacos dermatológicos foram envolvidos em 113 casos de intoxicações registradas no CIT-DF entre 2011 e 2016 (Figura 11). Houveram 9 subgrupos terapêuticos deste grupo anatômico envolvidos nas intoxicações registradas. Os Antissépticos e desinfetantes (D08) foram os mais prevalentes com 41,6% dos casos e o permanganato de potássio (ATC D08AX06) foi o principal fármaco desta classe. Antifúngicos para uso dermatológico (D01); emolientes e protetores (D02) e preparados antiacneicos (D10) representaram 15,9%, 12,4% e 10,6% os principais fármacos foram nitrato de miconazol (ATC D01AC02) pomadas a base de óxido de zinco (ATC D02AB) e isotretinoína (ATC D10BA01), respectivamente.

4.2.4.5 Categoria G (Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais)

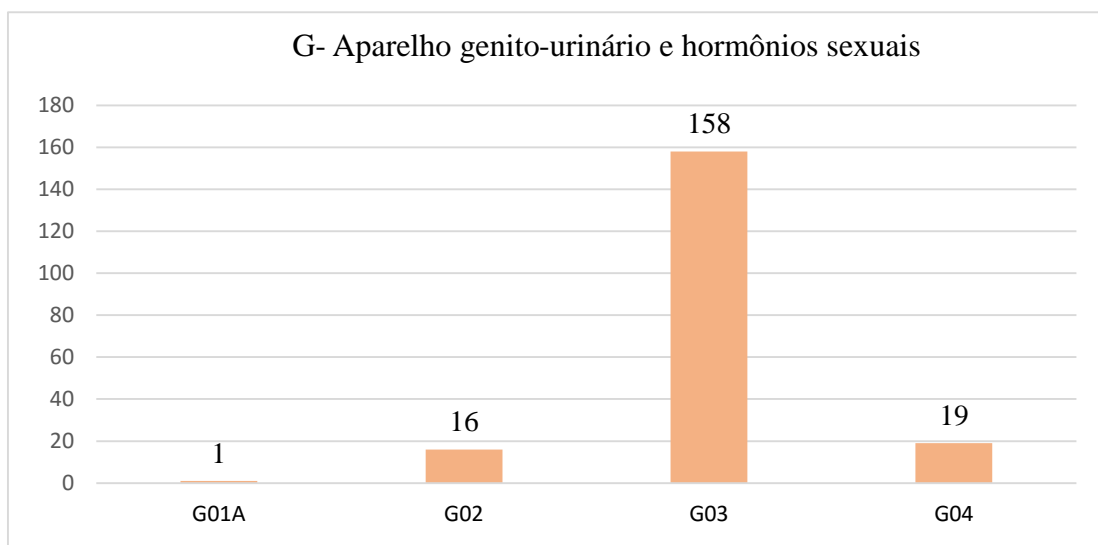


Figura 12- Fármacos que atuam no Aparelho genito urinário e hormônios sexuais (Categoria ATC – G) em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Houveram 194 casos com o envolvimento dos agentes que atuam no aparelho genito urinário e hormônios sexuais (Figura 12). Fármacos de três classes terapêuticas distintas estavam envolvidos. Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital (G03) foram prevalentes com 81,4%, sendo a combinação dos fármacos levonorgestrel e etinilestradiol (ATC G03AA07) o agente mais frequente.

4.2.4.7 Categoria H (Preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais)

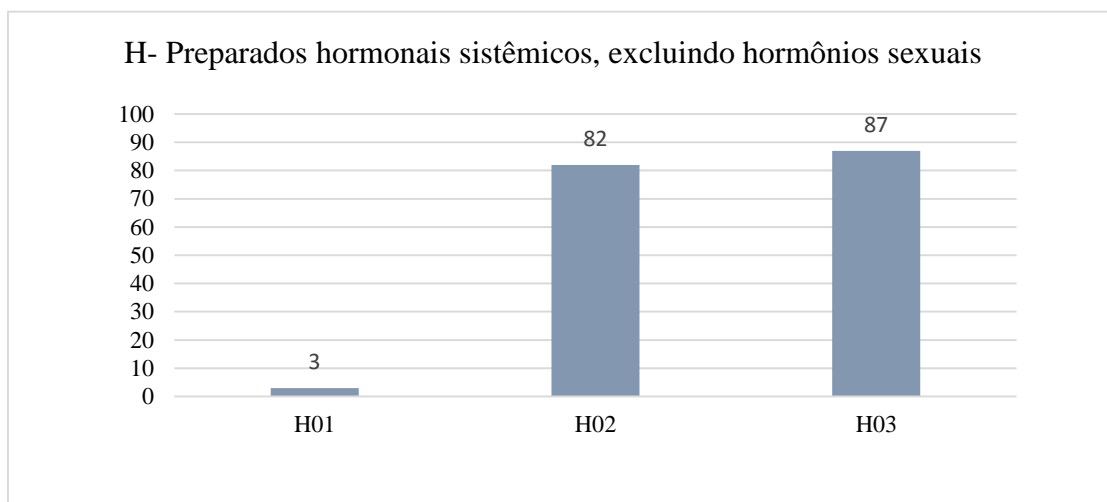


Figura 14- Agentes hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais (Categoria ATC – H) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Os preparados hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais foram responsáveis por uma pequena parcela das intoxicações registradas no CIATox-DF. As classes terapêuticas mais envolvidas foram os hormônios hipofisários, hipotalâmicos e análogos (H02) e fármacos da terapêutica tiroidiana (H03), correspondendo a 47,7% e 50,6% dos casos associados a esta categoria. Os principais fármacos foram: prednisolona (ATC H02AB06 -89% dos casos) e a levotiroxina (ATC H03AA01 – 96,55% dos casos), respectivamente.

4.2.4.6 Categoria J (Antiinfeciosos de uso sistêmico)

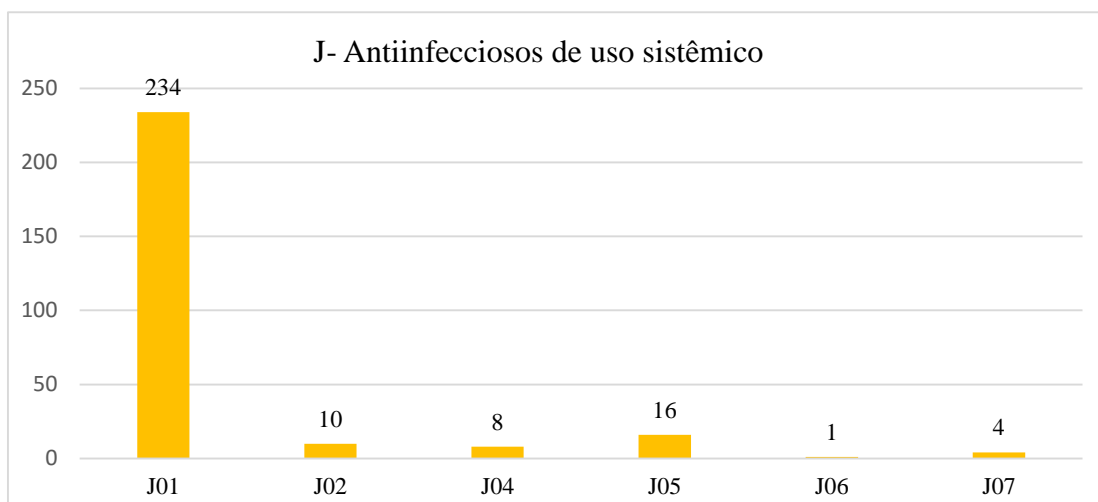


Figura 13- Antiinfeciosos de uso sistêmico (Categoria ATC – J). Casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Foram registrados no CIATox-DF, entre 2011 e 2016, 273 casos com envolvimento dos agentes antiinfeciosos de uso sistêmico. A classe terapêutica dos antibacterianos de uso sistêmico foi a mais prevalente, com 85,7 % dos casos de intoxicação, sendo a amoxicilina (ATC J01CA04) o fármaco mais prevalente (32,5%).

4.2.4.8 Categoria L (Agentes antineoplásicos e imunomoduladores)

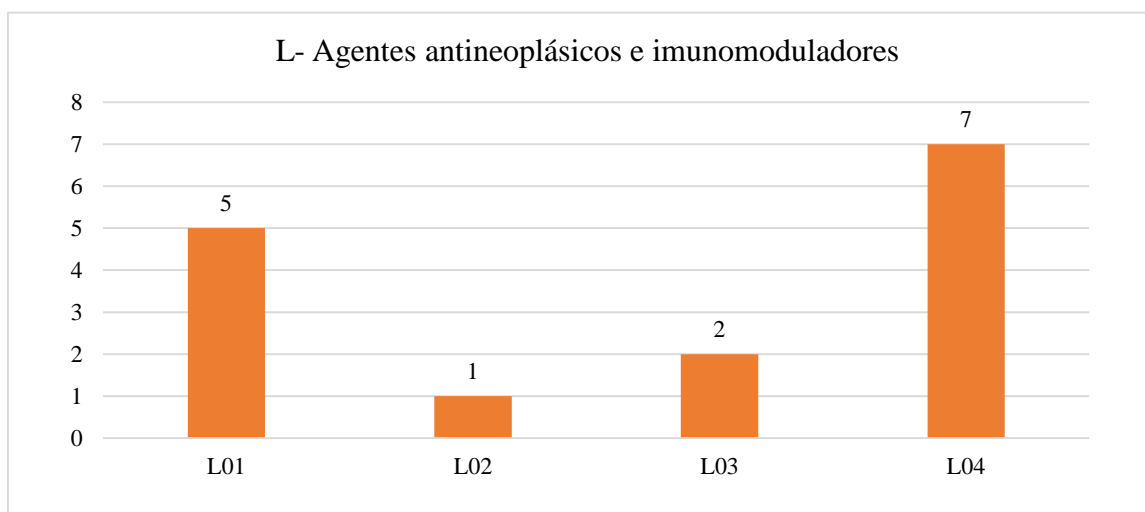


Figura 15- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores (Categoria ATC – L) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Agentes antineoplásicos e imunomoduladores tiveram baixa incidência nos casos de intoxicações no período avaliado. Ao todo estiveram envolvidos em apenas 15 casos. Os Agentes imunossupressores (L04) foram a principal classe terapêutica envolvida, o fármaco leflunomida (ATC L04AA13 –2 casos) foi o principal representante.

4.2.4.9 Categoria M (Sistema Músculo-Esquelético)

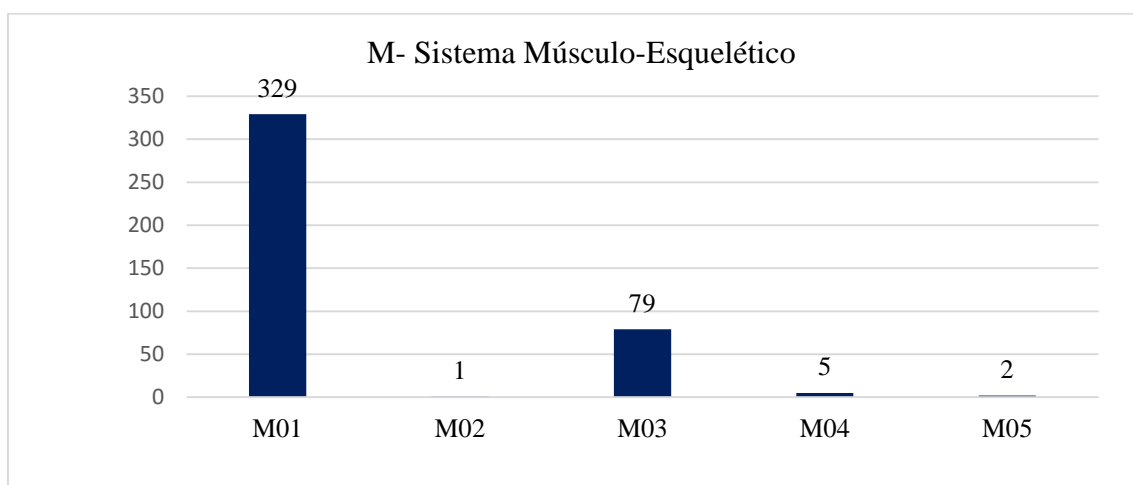


Figura 16- Agentes que atuam no sistema músculo-esquelético (Categoria ATC – M), envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1

Agentes que atuam no sistema músculo esquelético foram responsáveis por 416 casos de intoxicação, o terceiro grupo mais prevalente neste estudo, correspondendo a 6,9% do número total de casos. Os Antiinflamatórios e antirreumáticos (M01) foram mais relevantes com 79% dos casos desta categoria. Intoxicações por antiinflamatórios são frequentes em diversos países, como nos Estados Unidos, Austrália e Israel (MOWRY *et al.*, 2016; VPIC, 2016; BENTUR *et al.*, 2014; FARIAS, 2016). Desta classe o ibuprofeno (ATC M01AE01) foi o fármaco mais relevante. No CIAT-BH e no CIT-RS o ibuprofeno foi o segundo fármaco anti-inflamatório não esteroideal mais prevalente nos casos de intoxicação por medicamentos, após do paracetamol (CIT/RS, 2014; CIATox/BH, 2015)

4.2.4.10 Categoria N (Sistema Nervoso)

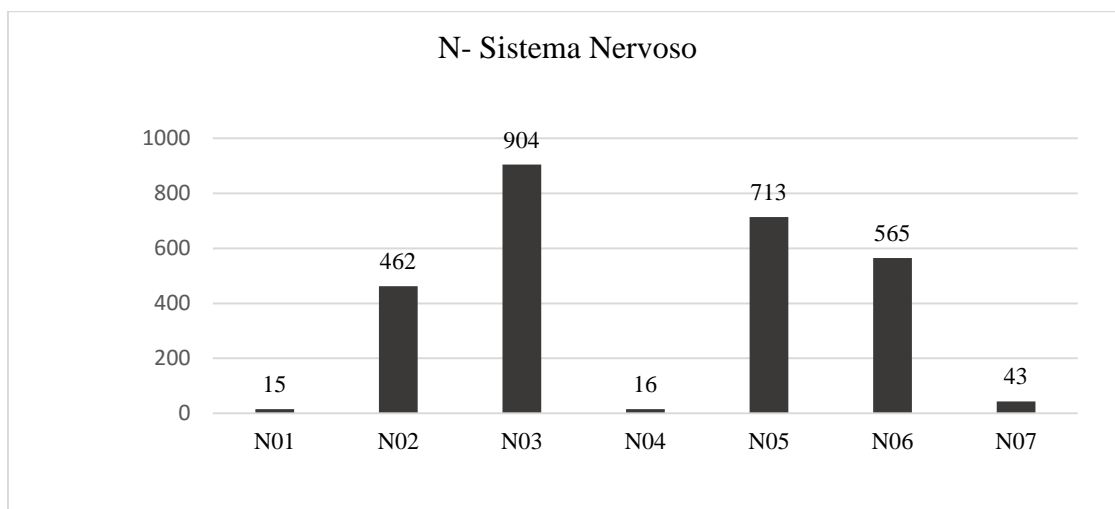


Figura 17- Agentes que atuam no sistema nervoso (Categoria ATC – N) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Os fármacos que atuam no sistema nervoso foram responsáveis por 2.718 casos de intoxicações registrados no CIATox-DF, representando 45,5 % de todos os casos. Os antiepilépticos (N03) foram mais prevalentes (33,2%). Os fármacos clonazepam (ATC N03AE01- 55,6 % dos casos) e a carbamazepina (ATC N03AF01- 19,2% dos casos) foram os principais representantes registrados no período, desta classe. Em seguida vieram os fármacos psicodélicos (ATC N05), com 26,3% dos casos da categoria, o haloperidol (ATC N05AD01- 14,8% dos casos) e o diazepam (ATC N05BA01- 12,9% dos casos) foram os fármacos mais prevalentes desta subcategoria. Os psicoanalépticos (N06) corresponderam a 20,8% dos casos deste grupo anatômico, sendo a fluoxetina (ATC N06AB03- 24,7% dos casos) e a amitriptilina (ATC N06AA09- 20,1% dos casos) os fármacos mais prevalentes desta classe. Estes agentes antidepressivos também foram prevalentes nos casos de intoxicações do CIAT-BH e CIT-RS (CIT/RS, 2014; CIAT/BH, 2015). Dos analgésicos (N02) o paracetamol (ATC N02BE01- 32,5% dos casos) foi o fármaco mais prevalente. Os analgésicos são os fármacos mais adquiridos pela população brasileira e amplamente utilizado em automedicação (CARVALHO *et al.*, 2005). Em um estudo do CIT-RS (2014) o paracetamol foi responsável por 601 casos de intoxicação no período avaliado e foi o

analgésico mais prevalente nos casos de intoxicação, correspondendo a 9,5% (N=6.332). Foi o anti-inflamatório mais prevalente nos casos de intoxicações medicamentosas no CIT-SC (2015) e CIAT-BH (2015). O uso abusivo do paracetamol pode levar à insuficiência hepática (CRAIG *et al.*, 2011). O envenenamento por paracetamol é a causa de cerca de metade dos quadros de insuficiência hepática nos Estados Unidos e no Reino Unido (OSTAPOWICZ *et al.*, 2002; LARSON *et al.*, 2005)

4.2.4.11 Categoria P (Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes)

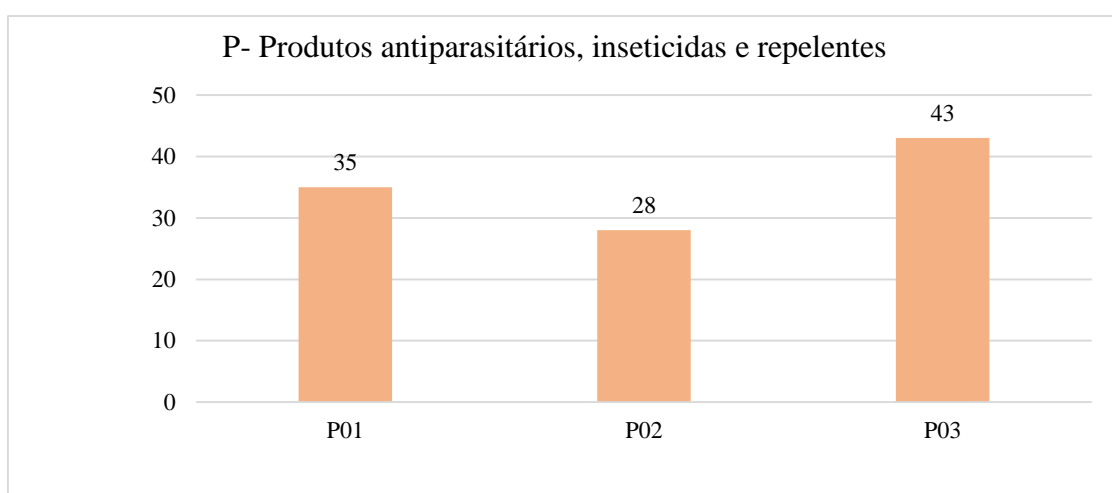


Figura 18- Fármacos antiparasitários, inseticidas e repelentes (Categoria ATC – P) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Dos fármacos antiparasitários, inseticidas e repelentes, os escabicidas, inseticidas e repelentes foram os mais prevalentes (P03) e o principal representante da classe foi o benzoato de benzila (ATC P03AX01- 72% dos casos)

4.2.4.12 Categoria R (Aparelho Respiratório)

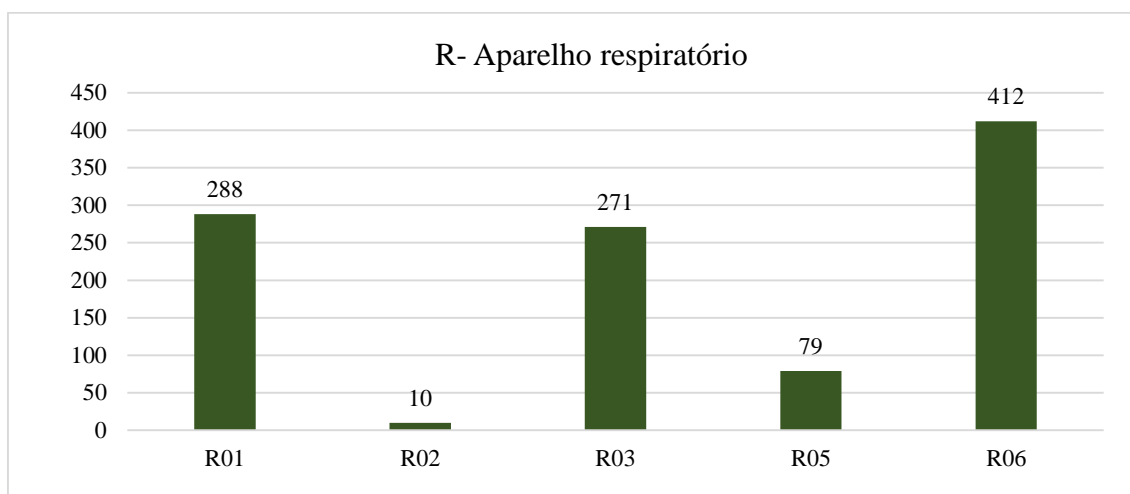


Figura 19- Agentes que atuam no aparelho respiratório (Categoria ATC – R) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Os fármacos que atuam no aparelho respiratório foram responsáveis por 17,71% de todos os casos de intoxicação registrados no CIATox-DF, no período de estudo. O subgrupo terapêutico R06 (Anti-histamínicos para uso sistêmico) foi o mais prevalente com 38,8% dos casos do subgrupo. O fármaco desta classe mais frequentemente associado a intoxicações foi a ciproheptadina (ATC R06AX02 – 36,9% dos casos). Em seguida apareceu o subgrupo R01 (Preparações para uso nasal) com 27,1% dos casos deste subgrupo. O fármaco mais relevante desta classe foi a nafazolina (ATC R01AA08- 48,9% dos casos). Os agentes antiasmáticos (R03) foram responsáveis por 25,5% dos casos e o principal fármaco envolvido foi o fenoterol (ATC R03AC04- 52,7% dos casos). Este grupo anatômico e os subgrupos terapêuticos citados tiveram um maior impacto nas intoxicações infantis (crianças até 4 anos). As intoxicações por fármacos que atuam no aparelho respiratório atingiram, principalmente as crianças de até 4 anos, com 61,1% dos casos (N= 648). E a prevalência para esta faixa etária foi de 58,7% dos casos do subgrupo R06 (Anti-histamínicos para uso sistêmico), 79,5% dos casos do subgrupo R01 (Preparações para uso nasal) e 45,7% dos casos do subgrupo R03 (agentes antiasmáticos). No CIT/RS, em 2014, foram registradas 1.848 intoxicações em crianças de até 4 anos os fármacos anti-histamínicos, fármacos para

resfriado e antiasmáticos representaram cerca de 10,6% do total de casos envolvendo crianças (CIT/RS, 2014).

4.2.4.13 Categoria S (Órgãos Sensoriais)

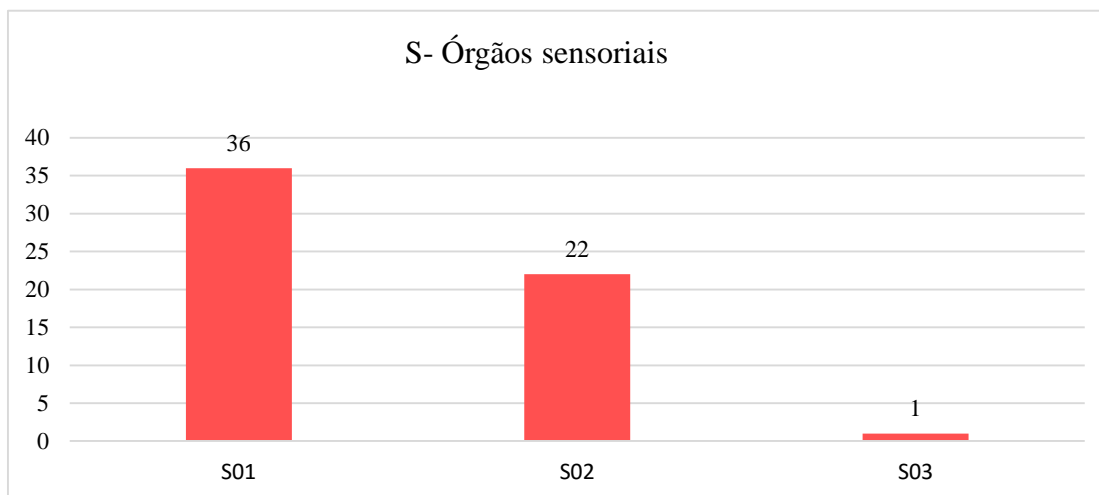


Figura 20- Agentes que atuam nos órgãos sensoriais (Categoria ATC – S) envolvidos em casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016, categorizados de acordo com o primeiro e segundo níveis da classificação ATC. Legenda das classes terapêuticas vide Quadro 1.

Dos fármacos que atuam nos órgãos sensoriais, os produtos oftalmológicos (S01) foram os mais prevalentes e os principais agentes da classe foram a brimonidina (ATC S01EA05-com 6 casos), e a associação dos fármacos neomicina e dexametasona (ATC SA01CA01- 5 casos).

4.3 Medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicações

A Figura 21 mostra os medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicações, reportado pelo Centro de Intoxicação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal (CIATox-DF) no período de 2011 a 2016. Foram registrados nesse período 5.984 casos de intoxicação com o envolvimento do agente medicamento. O fármaco clonazepam foi o medicamento mais envolvido nos casos de intoxicação no CIATox-DF, com 8,5% do total.

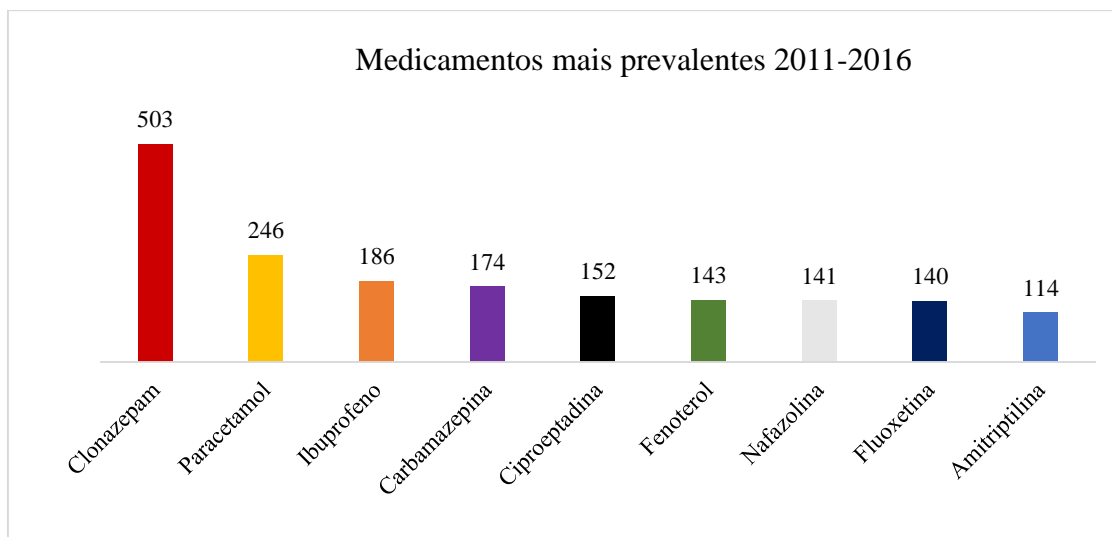


Figura 21- Medicamentos mais prevalentes envolvidos em casos de intoxicações registrados pelo CIATox- DF no período de 2011 a 2016.

4.3.1 Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) – Categorias ATC M01 e N02

Os antiinflamatórios e analgésicos são os fármacos mais adquiridos pela população brasileira e amplamente utilizados em automedicação (CARVALHO *et al.*, 2005). No Brasil, eles são classificados como medicamentos isentos de prescrição por meio da RDC n° 98/2016. O uso dessas substâncias não está livre de risco, uma vez que o paracetamol é reconhecidamente hepatotóxico (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013) e o ibuprofeno pode levar ao sangramento gástrico (MARTINEZ; SMITH; FRANKEL, 1989). A prevalência desses medicamentos em casos de intoxicação é devido ao fácil acesso, o desconhecimento da população sobre os efeitos adversos relacionados a eles e ao fenômeno de automedicação, relacionado principalmente a medicamentos isentos de prescrição (ARRAIS *et al.*, 2016).

Dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), o ibuprofeno (ATC M01AE01) e o paracetamol (ATC N02BE01) representaram respectivamente a 3,10% e 4,17%, do total de casos de intoxicações envolvendo medicamentos registrados no Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal (CIATox-DF). Esse dado é consistente com o que se encontra na literatura, nos últimos anos. A exemplo, o Relatório Anual de atendimento, do ano de 2014, do Centro de Informação toxicológica do Rio Grande do Sul, mostra que o ibuprofeno foi responsável por 52,2% de todos os casos de intoxicações envolvendo AINES e representou 5% de todos os casos de intoxicação medicamentosa registrada. No CIT-SC, em 2015, o ibuprofeno foi o segundo agente, da classe dos

antiinflamatórios, mais frequente, e foi responsável por 3,7% de todos os casos de intoxicações por medicamentos. Um estudo realizado por FARIAS (2016), avaliou os aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e antiinflamatórios não esteroidais em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil, e constatou que ibuprofeno foi o segundo agente, da classe dos AINES, mais responsável por quadros de intoxicações registrados no período do estudo.

Estudos mostraram que intoxicações envolvendo ibuprofeno são altamente prevalentes em todo o mundo. Nos EUA, O Annual Report of the American Association of Poison Control Center's National Poison Data System (NPDS, 2015), divulgou que em 2015, houveram 1.473.638 casos de intoxicações por produtos farmacêuticos e o ibuprofeno foi responsável por 79.282 casos (5,4% dos casos) (MOWRY *et al.*, 2016). Em Israel, um estudo feito por BENTUR, em 2014, mostrou que o ibuprofeno foi responsável por 5,3% das intoxicações medicamentosas (N intoxicações por medicamentos = 15.953). Na Austrália, O Victorian Poisons Information Centre (VPIC, 2016) constataram que o ibuprofeno está entre os medicamentos mais prevalentes envolvidos em intoxicações humanas, a prevalência encontrada neste estudo foi de 3,1 % casos de intoxicações para este fármaco (N intoxicações= 38.977). O National Poisons Information Service (NPIS, 2016/2017), divulgou que esse fármaco foi o segundo mais acessado em pesquisas no banco de dados TOXBASE, um banco de dados utilizado por agentes de saúde e credenciados no manejo de intoxicações nos estabelecimentos de saúde, assim como também foi um dos medicamentos mais envolvidos em consultas realizadas pelo telefone.

Apesar de ser um medicamento bastante prevalente envolvido em casos intoxicações no Brasil e no mundo, os quadros de intoxicação por ibuprofeno, geralmente, são de manifestações clínicas assintomáticas ou com desenvolvimento de sintomas gastrointestinais leves, como náuseas, vômitos e desconforto epigástrico. (MARTINEZ; SMITH; FRANKEL, 1989). Um estudo realizado por HALL *et al.*, 1988, sobre intoxicações isoladas por ibuprofeno, mostrou que de 126 pacientes que apresentaram esse quadro, 19% dos pacientes desenvolveram distúrbios gastrointestinais leves. Os efeitos adversos do ibuprofeno no trato gastrointestinal é em decorrência da inibição da síntese de prostaglandina, via ácido araquidônico.

A prostaglandina atua como citoprotetor da mucosa gástrica, inibem a secreção gástrica, promovem a produção do muco citoprotetor e intensificam o fluxo sanguíneo. Por

isso, os AINES são diretamente citotóxicos para a mucosa intestinal. A terapia a longo prazo, por mais de três de meses, pode levar ao desenvolvimento de complicações gastrointestinais moderadas a graves. Entre 10% e 30% dos usuários desenvolvem úlceras visíveis por endoscopia e cerca de 1% dos pacientes desenvolvem úlceras graves, com sangramento e perfuração. A toxicidade neurológica é rara e está relacionada a administração de grandes quantidades de ibuprofeno (HUNTER; WOOD; DARGAN, 2011). O quadro de intoxicação é caracterizado por manifestações de sintomas como: sonolência, confusão, nistagmo, visão turva, diplopia, dor de cabeça e zumbido. Em uma parcela pequena dos pacientes que apresentam intoxicação por AINES são relatadas sequelas clínicas significativas, incluindo insuficiência renal, distúrbios ácido/base e toxicidade do Sistema Nervoso Central. (MARTINEZ; SMITH; FRANKEL, 1989).

O paracetamol é o agente analgésico *over-the-counter* (termo inglês que se refere aos medicamentos isentos de prescrição – MIPs) mais utilizado no mundo (PAJOURMAND *et al.*, 2003). É o medicamento mais envolvido em casos de intoxicações em diversos países (MOWRY *et al.*, 2016; BENTUR *et al.*, 2014; NPIS, 2016; VPIC, 2016; VEALE; WIUM; MÜLLER, 2013; HOCAOGLU *et al.*, 2007). No Brasil, é um dos agentes mais prevalentes em casos de intoxicações. No Relatório Anual de atendimento, do ano de 2014, do Centro de Informação toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS, 2014), mostrou que o fármaco foi o principal agente analgésico/ anestésico responsável por intoxicações, representando 67,2% do total de casos com envolvimento de agentes dessa classe. No CIAT-BH em 2015, foram registrados 418 casos de intoxicações relacionadas aos analgésicos e antiinflamatórios, o paracetamol foi o agente mais frequente desta classe, responsável por 50% (N= 210) dos casos. No CIT-SC, em 2015 foram registrados 3.296 casos de intoxicação medicamentosa, o paracetamol foi o segundo agente mais prevalente, responsável por 409 casos (12,4%). Um estudo realizado por FARIAS, em 2016 evidenciou que o paracetamol foi o agente da classe dos AINES e analgésicos mais responsável por intoxicações em um hospital da rede pública em Belo Horizonte- MG, envolvido em 63% no total de casos registrados no período de estudo.

O paracetamol é um analgésico oral efetivo, com poucos efeitos adversos, porém quando administrado além da dose terapêutica, pode levar a dano hepático. É conhecido que o dano hepático pode ser potencializado por algumas condições como: desordens alimentares, administração prévia de álcool, isoniazida, fenobarbital e outros fármacos que estimulem a metabolização via oxidação. (LEE; DIENSTAG, 2015). A intoxicação por esse

fármaco é comum e potencialmente fatal (DARGAN; JONES, 2003). É a causa mais prevalente de falência hepática aguda no mundo ocidental (LEE; DIENSTAG, 2015). Na Austrália e na Nova Zelândia, a intoxicação por paracetamol é a principal causa de insuficiência hepática aguda pediátrica (RAJANAYAGAM *et al.*, 2015). As taxas de mortalidade por esse fármaco foram de aproximadamente 0,4% em pacientes com overdose, correspondendo a 300 mortes por ano nos Estados Unidos (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013). Um estudo realizado por OSTAPOWICZ, no ano de 2002 em dezessete centros de cuidados terciários nos Estados Unidos mostrou que a intoxicação por paracetamol foi a principal causa de insuficiência hepática aguda.

A dose terapêutica do paracetamol depende da idade (Quadro 2), é um fármaco seguro em doses de até 4 g a cada 24 horas, para adultos, estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA) (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013; CLARK *et al.*, 2012). Seu efeito tóxico é dose dependente, e geralmente doses que excedam a 150 mg / kg causam algum dano hepático, porém um número crescente de artigos sugerem que doses menores podem levar a lesões agudas e insuficiência hepática (YOON *et al.*, 2016; BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013).

Paciente	Dose máxima única	Dose máxima em Intervalos (horas)	Dose máxima em 24 horas
Crianças 2-12 meses	120 mg	4	480 mg
Crianças 1-5 anos	240 mg	4	960 mg
Crianças 6-12 anos	500 mg	4	2 g
Adultos	1g	4	4 g

Quadro 2- Dose máxima recomendada de paracetamol. Fonte: Adaptado de (DARGAN; JONES, 2003)

Apesar de ser hepatotóxico, a maioria dos pacientes desenvolve reações adversas mais moderadas, como hepatite, colestase ou elevação assintomática das enzimas hepáticas (BUNCHORNTAVAKUL; REDDY, 2013; CLARK *et al.*, 2012). O mecanismo de toxicidade do fármaco é devido diretamente à sua metabolização. A principal via de metabolização do paracetamol é hepática, através de três mecanismos diferentes: Cerca de 90% do fármaco é metabolizado em reações de fase II, por meio de conjugação por glicuronidação ou sulfatação que biotransformam o paracetamol em metabólitos glicuronados e sulfatados que são eliminados do corpo através da urina (MCGILL;

JAESCHKE, 2013). Cerca de 10% é metabolizado pelo citocromo hepático CYP2E1 por meio da reação de oxidação de fase I (JAESCHKE; MCGILL; RAMACHANDRAN, 2012), que biotransforma o fármaco a um composto reativo, o N-acetil-p-benzoquinoneimina(NAPQI), responsável pela hepatotoxicidade. Em condições terapêuticas, o NAPQI liga-se covalentemente ao grupo sulfidril da glutatona, formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico (DARGAN; JONES, 2003). Em doses elevadas pode ocorrer depleção da glutatona e/ou formação excessiva de NAPQI, isso porque as enzimas normais de conjugação (reações de glicuronidação e sulfatação) ficam saturadas. O NAPQI liga-se covalentemente a ácidos nucleicos e proteínas celulares hepáticas (HEARD, 2008). Após a ligação o dano celular é mediado por espécies reativas de oxigênio. (DARGAN; JONES, 2003).

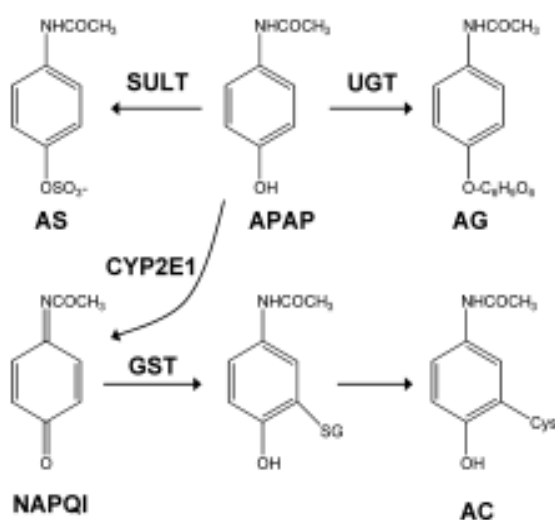


Figura 22- Metabolismo do paracetamol. APAP- paracetamol; AS- sulfato de paracetamol; AG – glicuronídeo de paracetamol. NAPQI – N-acetil-p-benzoquinoneimina. AC – conjugado paracetamol-cisteína. Fonte: (SHINODA *et al.*, 2007)

As manifestações clínicas são divididas em 4 estágios diferentes. O primeiro estágio ocorre 24 horas após a ingestão, com sintomas não específicos como náuseas e vômitos. O valor de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), geralmente estão normais. O segundo estágio ocorre após 24 horas a 72 horas da sobredosagem, e os valores de AST e ALT podem estar alterados. Em casos mais graves, manifestações clínicas como hepatomegalia, icterícia e coagulopatias podem estar presentes. O estágio 3 ocorre

dentro de 72 a 96 horas após a sobredosagem. AST e ALT estão elevadas, juntamente com sinais de falência hepática, como: icterícia, encefalopatia e coagulopatia. O máximo dano hepático acontece nessa fase. A fase quatro dura entre 5 a 10 dias com recuperação da hepatotoxicidade ou progressão para morte se houver insuficiência hepática completa. (JAMES; MAYEUX; HINSON, 2003; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON DRUGS., 2001)

O manejo das intoxicações envolve descontaminação e uso de antídoto específico. A descontaminação só é efetiva, se a ingestão aguda do fármaco não for superior a 30 minutos (LEE; DIENSTAG, 2015). A N-acetilcisteína (NAC) é o antídoto específico do paracetamol, e atua como um pró-fármaco da cisteína. Age na reposição de cisteína para dar aporte ao consumo de glutathione, além de fornecer grupos tiol adicionais que se ligam diretamente ao NAPQI, (MCGILL *et al.*, 2012). Deve ser administrada a pacientes com hepatotoxicidade estabelecida ou que possuem alto risco de desenvolvê-la. As mortes em decorrência de intoxicação por paracetamol são extremamente raras, quando a NAC é administrada em até 8 horas após a ingestão aguda (MCGILL; JAESCHKE, 2013). A administração do antídoto específico a pacientes com hepatotoxicidade pode reduzir a mortalidade de 5% para 0,7%. (CHUN *et al.*, 2009)

4.3.2 Antiepilépticos – Categoria ATC N03

O fármaco clonazepam foi o medicamento mais envolvido nos casos de intoxicação no CIATox-DF, com 8,5% do total. No CIT/RS os benzodiazepínicos foram os medicamentos mais envolvidos em casos de intoxicações registrados. Dos 6.332 casos de intoxicações medicamentosas reportadas em 2014, 1.957 casos (30,9%) foram em decorrência destes fármacos. O clonazepam foi o medicamento mais prevalente desta classe (52,4%) (CIT/RS, 2014). No CIAT-BH (2015) os benzodiazepínicos foram responsáveis por 21% dos casos de intoxicações medicamentosas (N intoxicações por medicamentos= 3.477) (CIATox-BH, 2015). No CIATox-SC, em 2015 foram registrados 3.033 casos de intoxicações por medicamentos, o clonazepam foi o fármaco mais prevalente (N= 728) com 25% dos casos (CIATox-SC, 2015). Nos Estados Unidos, os benzodiazepínicos foram responsáveis por 5% dos casos de intoxicação por medicamentos (N intoxicações por medicamentos= 1.473,6880) (MOWRY *et al.*, 2016). Na Austrália, houveram 1.324 casos de intoxicações por benzodiazepínicos, a prevalência foi de 3,39% de todos os casos de intoxicação registrados (N intoxicações= 38.977) (VPIC, 2016). BENTUR *et al.*, 2014

relataram que houveram 15.953 casos de intoxicação por medicamentos, em Israel. Os benzodiazepínicos foram reponsáveis por 3% dos casos (N= 478). O clonazepam é um fármaco bastante utilizado nas tentativas de suicídio (KIM *et al.*, 2011), é letal principalmente quando associado a álcool, ou a outros medicamentos, como barbitúricos.

A carbamazepina (ATC N03AF01) é estruturalmente similar aos antidepressivos tricíclicos, possui indicações terapêuticas para transtorno bipolar, dor neuropática, hiperatividade e distúrbios de convulsões (KARAMAN *et al.*, 2017). A toxicidade da carbamazepina foi relatada pela primeira vez em 1967 (GÜNTEMBERG, 1967), mas ainda continua sendo responsável por diversos casos de intoxicações que ameaçam a vida (GHANNOUM *et al.*, 2014). A carbamazepina possui um índice terapêutico estreito (5 - 10 µg/ml plasma) o que contribui para um número significativos de casos de intoxicação (BERTILSSON, 1978). No CIATox-DF, foi o segundo agente antiepiléptico mais responsável por intoxicações registradas no período de estudo (2,9%), como mostra a figura 21. No CIT-SC (2015), a carbamazepina foi o segundo agente antiepiléptico mais envolvido em casos de intoxicações, depois do clonazepam. Esse achado também é corroborado com outros dados da literatura, registros de intoxicações por esse fármaco são encontrados em diversos países (VPIC, 2016; NPIS, 2016; BENTUR *et al.*, 2014; MOWRY *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos da carbamazepina são predominantemente neurológicos (SODERSTROM *et al.*, 2006). Intoxicações agudas ocorrem em administrações de doses acima de 20 mg/kg (SODERSTROM *et al.*, 2006) e estão associados a sinais e sintomas como ataxia, nistagmo, midríase, taquicardia, hipotensão e efeitos anticolinérgicos, como diminuição da motilidade gastrointestinal (SCHMIDT; SCHMITZ-BUHL, 1995). Intoxicações mais graves, geralmente, ocorrem em doses acima de 50mg/kg e estão relacionados a sintomas como depressão grave do sistema nervoso central, taquicardia sinusal, depressão miocárdica e distúrbios da condução cardíaca (SPILLER, 2001) a cardiotoxicidade maior é rara (APFELBAUM *et al.*, 1995). Os distúrbios hematológicos (neutropenia, trombocitopenia e anemia aplásica), ocorrem apenas com administrações crônicas (CALIX *et al.*, 2011).

O manejo das intoxicações, na maioria dos casos, pode ser feito com tratamento de suporte adequados, tal como proteção das vias aéreas com intubação endotraqueal, tratamento das convulsões com benzodiazepínicos, hidratação venosa e administração de fármacos vasopressores para hipotensão (SPILLER, 2001). A descontaminação, lavagem

gástrica e carvão ativado de dose única, são indicados para ingestões que não superem 2 horas (CHYKA *et al.*, 2005). A eficácia deste método diminui substancialmente quando iniciado mais de uma hora após a ingestão do fármaco (SPILLER, 2001)

4.3.3 Medicamentos que atuam no Sistema Respiratório – Categoria ATC R

É interessante notar que diferentemente de outros locais o número de intoxicações pelo fármaco ciproeptadina (ATC R06AX02) foi relevante no CIATox- DF, com 152 casos no período estudado. A ciproeptadina é um anti-histamínico de primeira geração usado como estimulante do apetite (NAJIB *et al.*, 2014). Os mecanismos prováveis do efeito estimulante do apetite, envolvem o aumento constante de energia, que faz aumentar a necessidade de ingestão de alimentos e também por meio de estimulação da secreção do hormônio do crescimento por indução profunda do sono (BERGEN, 1964; HALMI; GOLDBERG, 1978). A prevalência desse medicamento nos casos de intoxicações registrados no CIT-DF, pode ser devido ao perfil dos indivíduos mais afetados por essa condição, que foram de crianças de 1 a 5 anos (73,7% dos casos) que costumam ingerir fármacos estimulantes de apetite. No entanto, são necessários mais estudos para compreender a relevância deste número.

O fenoterol (ATC R03AC04) é um agente simpaticomimético agonista dos receptores beta2. Indicado para o tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas. Os efeitos adversos mais comuns são os tremores e efeitos cardiovasculares por estimular os receptores beta2 cardíacos (GLEITER, 1999). Este fármaco foi responsável por 2,4% dos casos de intoxicações registrados e as crianças de até 4 anos foram as principais vítimas (51% dos casos). No CIT/RS (2014) foram registrados 126 casos de intoxicação por fenoterol e as crianças menores que 6 anos foram mais acometidas, com 57,1% dos casos.

A Nafazolina (ATC R01AA08) foi responsável por 2,35% do total de casos de intoxicações e as crianças de até 4 anos foram mais acometidas, com 85,8% casos (N=121). Esse fármaco é classificado como derivado imidazolínico, simpatomimético, descongestionante, com ação agonista alfa2-adrenérgica. (VITEZIĆ *et al.*, 1994). As intoxicações por este medicamento são mais relevantes em crianças, uma vez que ingestão acidental da solução de nafazolina pode resultar em efeitos adversos sérios com possível hospitalização (ASCHENBRENNER, 2013). Os efeitos adversos incluem: náuseas, vômitos, letargia, bradicardia, hipotensão, depressão do sistema nervoso central (distúrbios

da consciência progredindo para coma) e hipotermia (MUSSHOFF; GERSCHLAUER; MADEA, 2003).

O Relatório Anual de atendimento, do ano de 2014, do Centro de Informação toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT/RS, 2014), mostrou que a nafazolina foi o principal fármaco da classe dos antigripais, envolvidos em casos de intoxicação em crianças menores de 6 anos, e esta classe medicamentosa foi responsável 3,8% do número total de intoxicações relacionadas a medicamentos nesta faixa etária. Apesar do uso generalizado desse fármaco e dos potenciais riscos da administração em crianças (BUCARETCHI; DRAGOSAVAC; VIEIRA, 2003), no Brasil ele é classificado como medicamento isento de prescrição instituído pela RDC ANVISA nº 98/2016 e pode ser obtido sem receita médica. Por ser um medicamento de fácil acesso, não possuir embalagem segura para crianças, o desconhecimento dos efeitos nocivos relacionados a ele, somado ao armazenamento inadequado, contribuem para prevalência de intoxicações acidentais em crianças menores de 6 anos (TAYLOR; MASLOV, 2013).

4.3.4 Medicamentos Antidepressivos – Categoria ATC N06A

A literatura mostra que intoxicações por antidepressivos são comuns em diversos países (MOWRY *et al.*, 2016; VPIC, 2016; NPIS, 2016; BENTUR *et al.*, 2014; SHADNIA *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos, a fluoxetina foi o segundo agente da classe dos antidepressivos e a amitriptilina foi o segundo agente da classe dos antidepressivos tricíclicos mais envolvidos em intoxicações (MOWRY *et al.*, 2016). No Reino Unido, a amitriptilina foi o segundo agente mais acessado no banco de dados TOXBASE (NPIS, 2016).

A fluoxetina (ATC N06AB03) e a amitriptilina (ATC N06AA09) foram os antidepressivos mais envolvidos em intoxicações registrados no CIT-DF, representando cerca 2,33% e 1,9%, respectivamente. O cenário que se encontra na literatura é semelhante aos achados daqui. No Brasil, o Relatório Anual de atendimento do ano de 2014, do CIT RS (CIT/RS, 2014), mostrou que os antidepressivos foram a segunda maior classe medicamentosa mais envolvida em casos de intoxicações em todas as faixas etárias. Eles representaram 9,5% do número total de casos, o principal agente da classe foi a fluoxetina. No CIT- SC (2015), a amitriptilina foi o fármaco antidepressivo mais prevalente, seguido pela fluoxetina, com 7,1% e 5,6% (N= 3296), respectivamente.

Os antidepressivos são particularmente importantes em intoxicações envolvendo tentativa de suicídio. A depressão e certos outros distúrbios psiquiátricos estão associados a um risco aumentado de suicídio. Nos Estados Unidos e na Austrália, os antidepressivos tricíclicos estão entre as substâncias mais envolvidas neste agravo (SHIELDS *et al.*, 2006a);(BUCKLEY *et al.*, 1995). Na Coreia, em um estudo realizado sobre a alta prevalência de intoxicações de psicotrópicos em tentativas de suicídio, mostrou que os antidepressivos estão entre os agentes mais envolvidos nesta condição e que os inibidores da recaptação de serotonina seguido dos tricíclicos foram os principais representantes da classe (KIM *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e os tricíclicos estão entre os medicamentos mais envolvidos em mortes relacionadas a intoxicações por medicamentos (MOWRY *et al.*, 2016).

Os fármacos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina possuem um amplo índice terapêutico e são relativamente seguros em superdosagem (ISBISTER *et al.*, 2004), porém efeitos adversos como: síndrome serotoninérgica, depressão do sistema nervoso central (SNC), convulsões e anormalidades cardíacas, como o prolongamento do intervalo QT, podem ocorrer (NELSON *et al.*, 2007). A fluoxetina foi o primeiro fármaco inibidor da recaptação de serotonina a ser lançada no mercado, em 1988. Ela começou uma nova era de tratamento, oferecendo uma alternativa aos antidepressivos tricíclicos. (POLLOCK *et al.*, 2017)

Os antidepressivos tricíclicos são mais tóxicos que os inibidores da recaptação de serotonina. Um estudo realizado por (FLANAGAN, 2008), mostrou que a taxa de mortalidade por intoxicação por milhão de prescrições foi cerca de 10 vezes maior para os antidepressivos tricíclicos do que para os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, na Inglaterra e no País de Gales entre 1993 a 2004. Um estudo feito por HAWTON *et al.*, 2010, mostrou que a amitriptilina foi o segundo agente antidepressivo mais envolvido em morte por suicídio, e a fluoxetina foi o antidepressivo mais envolvido em tentativas de suicídio com desfecho não fatal, no Reino Unido, no ano de 2000 a 2006. Os antidepressivos tricíclicos estão relacionados a efeitos adversos graves como: cardiotoxicidade, depressão respiratória, convulsões, coma e morte (WOOLF *et al.*, 2007).

Segundo o relatório Depressão e outros Transtornos Mentais Comuns, divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2017), em 2015, cerca de 322 milhões de pessoas sofriam depressão e 264 milhões eram portadoras de distúrbios da ansiedade, no mundo todo. A prevalência desses distúrbios é cerca 4,4 % e 3,6% da população mundial, para depressão e ansiedade, respectivamente. No Brasil, há 11,5 milhões de pessoas portadoras de

depressão, este índice é o maior da América Latina e o segundo maior do continente americano, atrás apenas dos Estados Unidos, que registram 5,9% da população com o transtorno e um total de 17,4 milhões de casos (OMS, 2017). Segundo a pesquisa nacional de saúde (IBGE, 2013) cerca de 6,2% da população do Distrito Federal maiores de 18 anos foram diagnosticados com depressão. Distúrbios da depressão, incluindo distúrbios da depressão maior, distúrbios da depressão persistente e seus derivados, são importante causas de morbidade e causas indiretas de mortalidade nos Estados Unidos e no mundo (SMITHSON; PIGNONE, 2017).

No Brasil, o controle da comercialização dos antidepressivos é estabelecido por meio da Portaria SVS/ MS 344/98, que dispõe sobre a prescrição e o comércio de medicamentos sujeitos a controle especial e da RDC 22/2012 ANVISA que dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos controlados (SNGPC). Apesar de ser um medicamento sujeito a controle especial, e ser vendido somente mediante a apresentação e retenção de receita, os antidepressivos foram prevalentes nos casos de intoxicação registrados no CIT-DF.

A prevalência de intoxicações com antidepressivos deve-se, possivelmente, ao aumento do consumo desses medicamento em todo o mundo, como mostra (GASQUET *et al.*, 2005; PINCUS *et al.*, 1998; HEMELS; KOREN; EINARSON, 2002; CHEN *et al.*, 2008), o aumento do crescimento do diagnóstico dos distúrbios da depressão e seus derivados (OMS, 2014), bem como ao surgimento de novos medicamentos e a extensão das indicações terapêuticas relacionadas a eles.

4.4 Circunstâncias da Intoxicação

4.4.1 Tentativa de suicídio

O suicídio constitui um grave problema de saúde pública (REICHENHEIM *et al.*, 2011; AJDACIC-GROSS *et al.*, 2008; CHISHTI *et al.*, 2003); (OMS, 2012). Pode ser definido como um fenômeno trágico social importante que ocorre por diferentes ferramentas ou métodos em diferentes comunidades (AZIZPOUR *et al.*, 2016). Segundo a OMS, em 2012, houveram 804.000 mortes por suicídio no mundo. Neste ano, a taxa de mortalidade por suicídio foi de 11,4 óbitos a cada 100 mil habitantes (15,0 para homens e 8,0 para mulheres. No mundo todo, suicídio em jovens entre 15 a 29 anos representa 8,5% do total de mortes nesta faixa etária, e é a segunda maior causa de morte neste grupo etário, depois

dos acidentes de trânsito. Em adultos entre 30 a 49 anos, representa cerca de 4,1% de todas as mortes e a quinta maior causa de morte nesta faixa etária (OMS, 2014). Nos últimos 45 anos houve um aumento de 60% de mortes por este agravo (OMS, 2014). Em 2015, o suicídio foi classificado como a 17ª principal causa de morte, representando 1,4% de todas as mortes no mundo, a maioria (75%) ocorreu em países de baixa e média renda (OMS, 2015). Acredita-se que as mortes por suicídio são subnotificadas, sendo muitas vezes classificadas como acidente ou violência externa, pelo estigma social e pelo constrangimento familiar, que preferem omitir o ato (OMS, 2014).

No Brasil, a taxa oficial de mortalidade por suicídio é de 6.0 óbitos por 100 mil habitantes, enquanto no mundo foi de 11,4 por 100 mil habitantes, no ano de 2012 (OMS, 2014). Segundo a OMS, no ano de 2012 houveram, no Brasil, 11.821 mortes por suicídio. O sexo masculino foi o mais prevalente, com 78% de todos os óbitos. Apesar da taxa de mortalidade por suicídio no Brasil ser menor do que a média global, por ser um país populoso, é o oitavo em número absoluto de óbitos por este agravo (OMS, 2014). O suicídio, no Brasil representa 0,8% do total de mortes (MOREIRA *et al.*, 2015), e é a terceira maior causa de morte por fatores externos, com 6,8% dos casos, seguido de homicídio (36,4%) e óbitos por acidentes de trânsito (29,3%) (REICHENHEIM *et al.*, 2011).

A taxa de mortalidade por suicídio varia entre os diferentes estados e regiões. Um estudo realizado por MACHADO *et al.*, 2015, sobre suicídio no Brasil, entre os anos de 2000 a 2012, constatou que a maior taxa de mortalidade é encontrada na Região Sul com 9,8 óbitos por 100 mil habitantes, seguida pelo Centro Oeste com 7,6 por 100 mil, em 2012. No período de estudo, foi constatado que pessoas maiores de 60 anos foram as que mais morreram por este agravo, o sexo masculino foi cerca de 4 vezes mais acometido. As taxas de mortalidade por suicídio que mais cresceram foram em mulheres e em adultos de 25 a 59 anos e jovens de 10 a 24 anos com 22,7% e 21,8% de aumento, respectivamente.

A tentativa de suicídio é definida pela OMS, como uma conduta suicida de consequências não fatais, refere-se ao envenenamento, mutilação e lesões intencionais auto infligidos, que pode ou não ter intenção fatal (OMS, 2014). Dados oficiais sobre tentativa de suicídio são escassos, mas acredita-se que os números de tentativas de suicídio sejam cerca de dez vezes maiores do que o número de suicídio (BERNARDES; TURINI; MATSUO, 2010), e que a cada tentativa registrada, há ao menos outras quatro que não a foram (VIDAL; GONTIJO, 2013). É uma constatação alarmante, uma vez que tentativas de suicídios

repetidas é um fator preditor para a consumação do suicídio (BEAUTRAIS, 2003; GINER *et al.*, 2014; OWENS; HORROCKS; HOUSE, 2002; FINKELSTEIN *et al.*, 2015). Um estudo de acompanhamento sobre o suicídio, após 37 anos das tentativas de suicídio mostrou que o suicídio teve uma taxa estimada de 13% (SUOMINEN *et al.*, 2004). Após uma tentativa deliberada de autoagressão, o risco de óbito por este agravo é cerca de 100 vezes maior do que o risco na população em geral (OMS, 2012).

Diferente do suicídio, a tentativa de suicídio é mais prevalente em mulheres. Uma revisão da literatura, publicada por Welch (2001) sobre tentativas de suicídio na população em geral, mostrou que as taxas anuais notificadas de tentativa de suicídio variam de 2,6 a 1.100 por 100.000, no mundo todo. E que este evento era mais prevalente em jovens e mulheres. Um estudo feito na Unidade de saúde pública em Rovigo, na Itália, no período de 2000 a 2005, constatou que a tentativa suicídio é mais prevalente em jovens e mulheres e as taxas de incidência por este evento eram de 3.639 a cada 100 mil habitantes (POMA *et al.*, 2007).

Tentativas de suicídio com o medicamento como principal agente são frequentes, no Brasil (BERNARDES; TURINI; MATSUO, 2010; MOREIRA *et al.*, 2015) Além disto a literatura mostra que tentativa de suicídio por fármacos é comum em mulheres do Canadá, nos países nórdicos, no Reino Unido e no Irã (AJDACIC-GROSS *et al.*, 2008; AMIRI *et al.*, 2012).

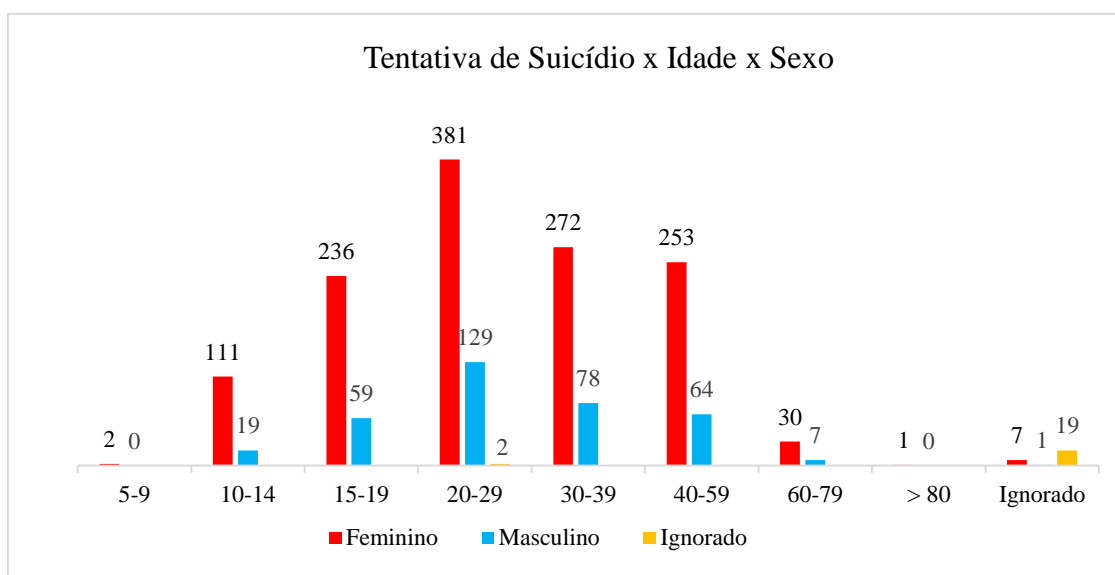


Figura 23- Idade, em anos, e sexo dos indivíduos envolvidos em tentativa de suicídio por intoxicação medicamentosa reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.

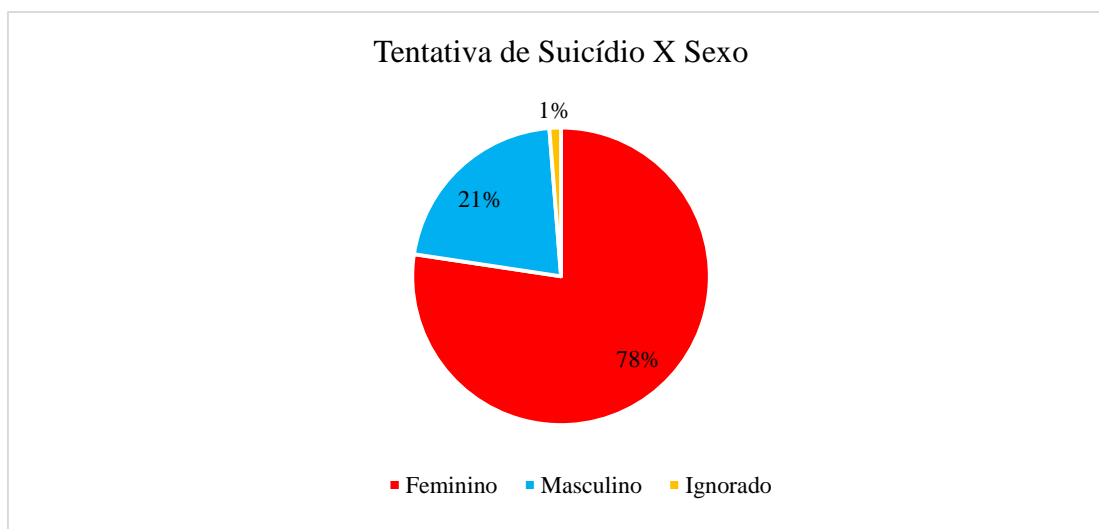


Figura 24- Sexo dos indivíduos envolvidos em tentativa de suicídio por intoxicação medicamentosa reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.

Entre o período de 2011 a 2016 foram registrados no CIATox-DF 1.671 casos de tentativa de suicídio com o envolvimento do agente medicamento. A tentativa de suicídio foi a segunda circunstância mais prevalente neste estudo, representando 32% do total (Figura 4). Em 1.293 casos (Figura 5), a tentativa de suicídio foi realizada por pessoa do sexo feminino (78%). As faixas etárias entre 20 e 29 anos (30,6%) e 30 e 39 anos (20,9%), somadas representaram 51,5% de todos os casos (Figura 23). Nota-se que a tentativa de suicídio foi mais prevalente no sexo feminino e nos adultos jovens. No período de 2011 a 2013 foram registrados no SINITOX 46.316 tentativas de suicídio por diversos agentes tóxicos, sendo o agente medicamento o mais frequente neste evento 30.421 (65,7%). O CIAT-BH registrou 2.231 tentativas de suicídio em 2015. Destes, 1.398 foram em decorrência de ingestão de medicamentos (62,7%) e o sexo feminino foi responsável por 1.415 das tentativas. (63,4%). No CIT-RS foram registradas 4.187 tentativas de suicídio em 2014. O sexo feminino esteve envolvido em 2.998 (71,6%). Estes dados corroboraram os valores encontrados no CIATox-DF. Um estudo feito por Bernardes, Turini e Matsuo (2010) sobre o perfil de pacientes atendidos por tentativa de suicídio por medicamentos, também obteve resultados semelhantes aos encontrados no presente estudo. Estes autores verificaram que a tentativa de suicídio foi mais prevalente em mulheres (79,1%) e na faixa etária entre de 20 a 25 anos, equivalendo a 46,1% do total. A predominância de mulheres mais jovens em tentativas de suicídio está de acordo com a maior parte de estudos epidemiológicos que

envolvem o suicídio e a tentativa de suicídio (SHIELDS *et al.*, 2006; FLANAGAN, 2008; KIM *et al.*, 2015; ARAÚJO; VIEIRA; COUTINHO, 2010; VIDAL; GONTIJO; LIMA, 2013; ALVES *et al.*, 2017).

Muitos autores atribuem a maior frequência de tentativa de suicídio por envenenamento às mulheres ao fato de que elas têm a propensão a utilizar métodos menos violentos e menos letais para tirar a própria vida (KLONSKY, 2007); (PORDEUS *et al.*, 2009). O envenenamento apresenta baixa mortalidade, cerca de 1,52% (SPICER; MILLER, 2000). Soma-se a isto o fato de mulheres procurarem mais ajuda em momentos de crise e detectarem mais rápido os sinais de risco das doenças mentais e suicídio do que os homens (ALVES *et al.*, 2017). Em contraste, o suicídio é prevalente no sexo masculino. Estes procuram métodos mais letais e violentos para o ato, como o enforcamento e a utilização de armas de fogo (AJDACIC-GROSS *et al.*, 2008; CHISHTI *et al.*, 2003). Estes métodos possuem taxa de mortalidade alta, cerca de 80% (SHENASSA; CATLIN; BUKA, 2003). Baptista e Borges (2005) mostraram que os métodos mais frequentes de suicídio utilizados pelos homens foram o enforcamento (56% dos casos); a arma de fogo (24%) e a intoxicação por substâncias (7,2%). Ainda, os homens utilizam mais pesticidas do que medicamentos nas tentativas de suicídio por envenenamento (WERNECK *et al.*, 2006). A alta prevalência em adultos jovens é esperada, uma vez que a tentativa de suicídio se trata de um tipo de violência que atinge primordialmente essa parcela da população.

4.4.1.1 Tentativa de suicídio: Medicamentos mais prevalentes

Os principais fármacos envolvidos em tentativas de suicídio registrados no CIATox-DF entre 2011 e 2016, foram os que agem, primordialmente no Sistema Nervoso (SN). Das 1.671 tentativas de suicídio registradas, 1.254 (75%) foram casos onde algum medicamento desta classe esteve envolvido. A figura 25 mostra a distribuição das classes terapêuticas atuantes no SN envolvidas neste agravo. Nota-se que há 3 subgrupos terapêuticos mais frequentes: Antiepilépticos (ATC N03), o clonazepam é o principal representante desta classe neste estudo, ATC N03AE01, carbamazepina (ATC N03AF01) e fenobarbital (ATC N03AA02), também são classificados neste grupo; Psicolépticos (ATC N05), a quetiapina (ATC N05AH04), zolpidem (ATC N05CF02) e alprazolam (ATC N05BA12) são

representantes desta classe e Psicoanalépticos (ATC N06) cujos os mais relevantes foram a fluoxetina (ATC N06AB03) e amitriptilina (ATC N06AA09).

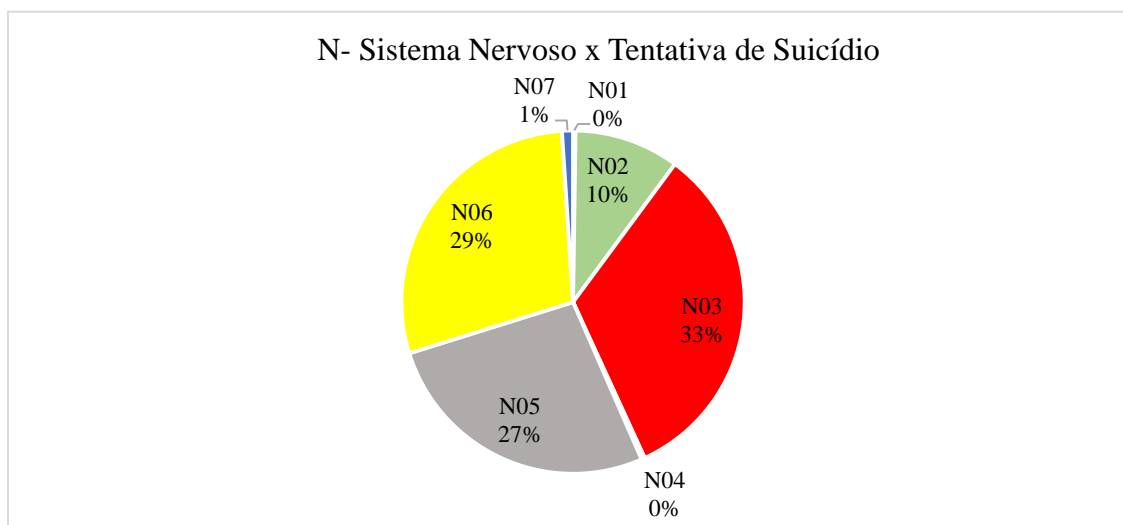


Figura 25- Classes terapêuticas que atuam Sistema Nervoso (SN) envolvidas nas tentativas de suicídio registradas no CIATox-DF, no período de 2011 a 2016. N01- Anestésico; N02- Analgésicos; N03-Antiepilépticos; N04- Fármacos Antiparkinsonianos; N05-Psicolépticos; N06-Psicoanalépticos; N07-Outros fármacos do SN.

Os fármacos que atuam no SN foram os mais prevalentes nas tentativas de suicídio (Figura 26). Estudos mostraram que os psicotrópicos são frequentes em tentativas de suicídio (SINYOR *et al.*, 2012); (WERNECK *et al.*, 2006). Este resultado é esperado, uma vez que transtornos mentais são preditivos de comportamento suicida (NOCK *et al.*, 2009;BERNAL *et al.*, 2007;NOVACK *et al.*, 2006; AGHANWA, 2004; KIM *et al.*, 2011). Um estudo feito por Santos *et al.* (2009) sobre a presença de transtornos mentais em pacientes que cometeram tentativas de suicídio, atendidos no Hospital Municipal Souza Aguiar (HMSA), no Rio de Janeiro, mostrou que 71,9% dos pacientes tentadores de suicídio, possuíam algum tipo de transtorno mental. O transtorno mais frequente foi episódio depressivo (38,9%), seguido da dependência de substâncias psicoativas (21,9%) e transtorno de estresse pós-traumático (20,8%). Um estudo feito por Borges *et al.* (2010), no México, mostrou que 65,2% das pessoas que tentaram suicídio possuíam história pregressa de distúrbios psicológicos.

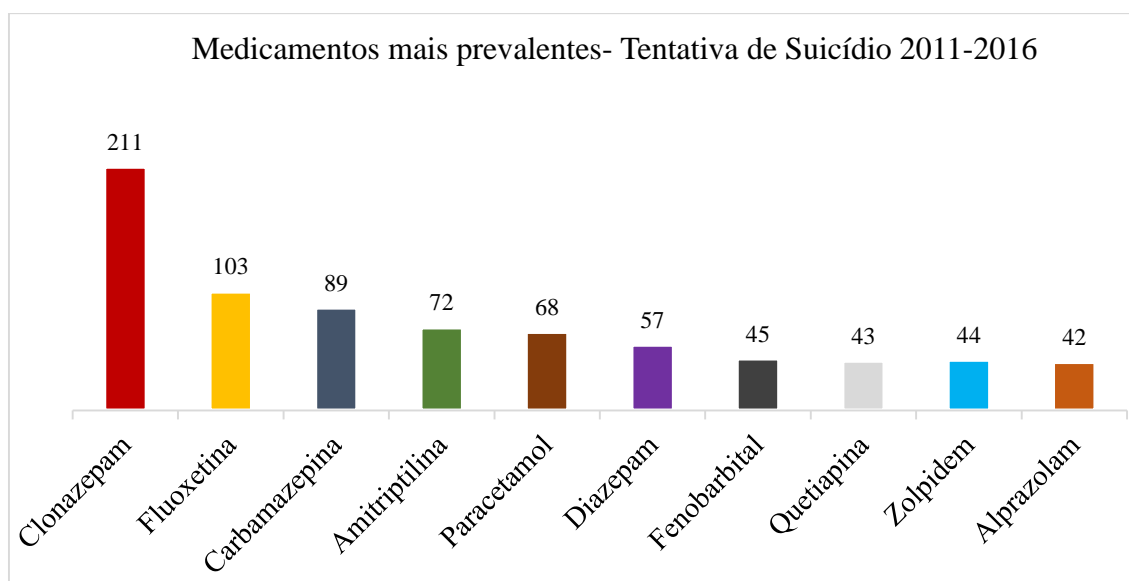


Figura 26- Medicamentos mais prevalentes envolvidos em tentativa de suicídio reportados ao CIATox-DF, no período de 2011 a 2016.

A literatura mostra que os antidepressivos, principalmente os tricíclicos e os sedativos e hipnóticos estão frequentemente relacionados a óbitos por intoxicações (FLANAGAN, 2008; OSVÁTH; FEKETE, 2003; MICHEL *et al.*, 1994). Dos fármacos sedativos hipnóticos os benzodiazepínicos, o clonazepam (ATC N03AE01), o diazepam (ATC N05BA01) e o alprazolam (ATC N05BA12) representaram 18,7% dos medicamentos envolvidos em tentativas de suicídio (Figura 26). Em seguida apareceu o zolpidem (ATC N05CF02), com 2,6% de todos os casos de tentativas de suicídio. Um estudo feito por (KIM *et al.*, 2015) na Coreia do Sul mostrou que o zolpidem foi o fármaco hipnótico mais prevalente em tentativas de suicídio. Além disso, os sedativos hipnóticos estão associados ao risco aumentado de suicídio em idosos (CARLSTEN; WAERN, 2009).

Da classe dos antidepressivos, a fluoxetina (ATC N06AB03) e a amitriptilina (ATC N06AA09) representaram 10,5% dos casos. Nos Estados Unidos e na Austrália, os antidepressivos tricíclicos estão entre as substâncias mais envolvidas neste agravo (SHIELDS *et al.*, 2006; BUCKLEY *et al.*, 1995). Na Coreia do Sul os antidepressivos estão entre os agentes mais envolvidos na tentativa de suicídio e os inibidores da recaptação de serotonina seguido dos tricíclicos foram os principais representantes da classe (KIM *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos, os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e os tricíclicos estão entre os medicamentos mais envolvidos em mortes relacionadas a

intoxicações por medicamentos (MOWRY *et al.*, 2016). Da classe dos antiepiléticos, a carbamazepina e o fenobarbital foram os principais representantes (Figura 26).

Analisar a toxicidade dos psicotrópicos utilizados em intoxicações é um fator importante para diminuir o número de óbitos por suicídios. A introdução de fármacos psicotrópicos mais seguros fez com que o número de suicídios diminuísse. Um estudo realizado na Austrália associou o aumento da prescrição da fluoxetina, um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina, à diminuição das taxas de suicídio no país, principalmente em idosos, entre os anos 1991 a 2000 (HALL *et al.*, 2003). A fluoxetina é um fármaco inibidor da recaptação de serotonina, relativamente mais seguro em sobredoses do que amitriptilina, um antidepressivo tricíclico relacionado a sérios efeitos adversos. Gibbons *et al.* (2005) também mostraram que houve uma diminuição acentuada nas taxas de suicídio nos Estados Unidos, após a introdução dos inibidores da recaptação de serotonina no mercado farmacêutico e associou as menores taxas de suicídio a estes e aos antidepressivos não inibidores da recaptação de serotonina da nova geração. Verificaram também uma relação positiva entre prescrição de antidepressivos tricíclicos e taxa de suicídio. Na Nova Zelândia os antidepressivos tricíclicos tiveram um taxa de mortalidade cerca de 2 vezes maior que os inibidores da recaptação de serotonina por quantidade de fármaco dispensado, 5.52 e 2.51 a cada 100.000 prescrições, respectivamente (REITH *et al.*, 2003). Pelo perfil de segurança e por serem mais toleráveis, os fármacos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina são amplamente utilizados (ANDRADE *et al.*, 2004).

O fenobarbital (ATC N03AA02) é um fármaco barbitúrico, derivado do ácido barbitúrico, um dos fármacos depressores do SNC mais antigos, possui propriedades anticonvulsivantes, sedativas, hipnóticas e anestésicas (LINDBERG; CUNNINGHAM; LINDBERG, 1992). Os efeitos adversos incluem sedação e hipnose em doses mais baixas. A depressão respiratória e coma ocorrem em intoxicações graves. O índice terapêutico do fenobarbital é estreito (10 a 25 mg/L de plasma). Concentrações séricas maiores que 50 mg/L podem induzir ao coma e concentrações sérica acima de 80 mg/L podem ser fatais (MACTIER *et al.*, 2014). Os barbitúricos estão frequentemente envolvidos em casos de intoxicações agudas, relacionadas, principalmente a suicídios. Michel *et al.* (1994), relataram que os barbitúricos estavam frequentemente envolvidos em intoxicações fatais. Devido ao seu perfil de segurança, foram substituídos em grande parte pelos benzodiazepínicos, fármacos mais seguros. Nos Estados Unidos, Austrália, Reino Unido,

Noruega e Suécia estudos atribuíram a diminuição da taxa de suicídio à introdução dos benzodiazepínicos no mercado em substituição aos barbitúricos (MANN *et al.*, 2005).

Entre os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP), o paracetamol foi o medicamento mais frequente. Tentativas de suicídio por paracetamol são comuns no Estados Unidos, e os analgésicos são amplamente utilizados neste agravo no Canadá (SINYOR *et al.*, 2012). Os analgésicos são mais utilizados em tentativas de suicídio na adolescência (ZAKHAROV; NAVRATIL; PELCLOVA, 2013). Um estudo feito por (SHEIKH *et al.*, 2015) sobre tentativas de suicídio em adolescentes (menores de 21 anos), registrados pelo *Poison Information Control Network*, mostrou que os analgésicos (33,6%) foram os fármacos mais utilizados para este fim. Diversos estudos expõem que a classe dos fármacos utilizados em tentativas de suicídio é diferente em jovens e adultos mais velhos. Os fármacos isentos de prescrição, principalmente os analgésicos, são mais usados pelos jovens, enquanto os psicotrópicos são mais associados a indivíduos mais velhos. (TOWNSEND *et al.*, 2001).

Vale ressaltar que a disponibilidade dos medicamentos pode afetar o padrão de psicotrópicos utilizados nas tentativas de suicídio. Os fármacos: diazepam, clonazepam, carbamazepina, fenobarbital, amitriptilina, fluoxetina se encontram na relação de medicamentos padronizados na SES/DF do componente básico da Assistência farmacêutica. A quetiapina está na relação de medicamentos padronizados na SES-DF do componente especializado, que para este fármaco só contempla as indicações terapêuticas de esquizofrenia e transtorno bipolar (e suas variáveis). Estes medicamentos são distribuídos gratuitamente a população do Distrito Federal, são fármacos sujeitos a controle especial e sua dispensação deve obedecer a Portaria SVS/ MS 344/98. Mas, a disponibilidade desses medicamentos para a população pode influenciar na prevalência destes nas tentativas de suicídio registradas no CIATox-DF. Um estudo sobre consumo de medicamentos em adultos que moram em Brasília, relatou que 40% dos medicamentos obtidos pela a população de estudo foi por meio do sistema de saúde pública do governo (GALVAO *et al.*, 2014).

4 CONCLUSÃO

O estudo teve a finalidade de categorizar e descrever a evolução dos quadros de intoxicação registrados no CIATox-DF. No período de estudo foram reportados 5.984 casos de intoxicações medicamentosas. A faixa etária mais envolvida nas intoxicações registradas no CIATox-DF, foram crianças entre 1 e 4 anos (38,3%) do sexo masculino (52,1%). De modo geral, as mulheres foram mais acometidas (52%), mas o sexo masculino foi prevalente nas intoxicações em crianças de até 9 anos. Intoxicações acidentais foram prevalentes (53%), seguido pelas tentativas de suicídio (28%). As intoxicações acidentais ocorreram, principalmente em crianças.

Medicamentos que atuam nos 14 diferentes grupos anatômicos e de diversos subgrupos terapêuticos de acordo classificação ATC foram relatados. Os fármacos que atuam no Sistema nervoso (ATC-N) foram prevalentes (45,4%), seguido pelos que atuam no aparelho respiratório (ATC-R), com 17,7% e os que agem no sistema músculo-esquelético (ATC- M) com 6,9%. Dos medicamentos que atuam no sistema nervoso o subgrupo terapêutico dos antiepiléticos (N03) foram mais relatados com 33,2%, seguido pelos psicolépticos (N05), que corresponderam a 26,3% e pelos psicoanalépticos (N06) responsáveis por 20,8%. Os analgésicos foram responsáveis por 7,7 % dos casos deste grupo anatômico. Dos fármacos que atuam no sistema respiratório o subgrupo terapêutico dos anti-histamínicos de uso sistêmico (R06) foram os mais prevalentes (38,8%). Dos fármacos que agem no sistema músculo esquelético, o subgrupo terapêutico dos antiinflamatórios e antirreumáticos (M01) foi responsável por 79% dos casos. Dos fármacos sujeitos a controle especial, o clonazepam (ATC N03AE01), a carbamazepina (ATC N03AF01), a fluoxetina (ATC N06AB03) e amitriptilina (ATC N06AA09) foram os mais relevantes. Dos medicamentos isentos de prescrição, o paracetamol (ATC N02BE01) e o ibuprofeno (ATC M01AE01) foram os mais prevalentes. A ciproheptadina (ATC R06AX02), o fenoterol (ATC R03AC04) e a nafazolina (ATC R01AA08) tiveram destaque nas intoxicações infantis.

As tentativas de suicídio utilizando medicamentos foram mais comuns em mulheres (78%), na faixa etária entre 20 e 29 anos (30,6%). As classes terapêuticas do sistema nervoso mais envolvidas neste agravo foram os antiepiléticos (N03), psicolépticos (N05), psicoanalépticos (N06) e analgésicos (N02). Os fármacos psicotrópicos foram os mais relatados em tentativas de suicídio.

É evidente que as intoxicações por medicamentos são um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. São necessárias medidas que promovam o uso racional de medicamentos. A intoxicação medicamentosa na infância é um agravo evitável, medidas de prevenção, embalagens seguras, instruções sobre o armazenamento correto e o alerta sobre os riscos do ambiente doméstico, podem diminuir este evento. Os psicotrópicos foram os medicamentos mais relatados em tentativas de suicídio, portanto são necessárias medidas de cuidados com os pacientes que utilizam esta terapia, como maior acompanhamento médico e psicológico. Por fim, as informações levantadas neste estudo poderão auxiliar a nortear as estratégias de ação para as vigilâncias epidemiológica, sanitária, vigilância laboratorial, como também políticas públicas de promoção do uso racional dos medicamentos, com o objetivo de diminuir esse agravo no DF.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHANWA, H. The determinants of attempted suicide in a general hospital setting in Fiji Islands: a gender-specific study. **General Hospital Psychiatry**, 1 jan. 2004. v. 26, n. 1, p. 63–69.

AGRAN, P. F. *et al.* Rates of pediatric injuries by 3-month intervals for children 0 to 3 years of age. **Pediatrics**, jun. 2003. v. 111, n. 6 Pt 1, p. e683-692.

AJDACIC-GROSS, V. *et al.* Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. **Bulletin of the World Health Organization**, set. 2008. v. 86, n. 9, p. 726.

ALVES, V. M. *et al.* Trends in suicide attempts at an emergency department. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, mar. 2017. v. 39, n. 1, p. 55–61.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON DRUGS. Acetaminophen toxicity in children. **Pediatrics**, out. 2001. v. 108, n. 4, p. 1020–1024.

AMIRI, B. *et al.* Suicide and associated risk factors in Hamadan province, west of Iran, in 2008 and 2009. **Journal of Research in Health Sciences**, 13 dez. 2012. v. 12, n. 2, p. 88–92.

ANDRADE, M. DE F.; ANDRADE, R. C. G. DE; SANTOS, V. DOS. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, dez. 2004. v. 40, n. 4, p. 471–479.

AQUINO, D. S. DE. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência. Saúde Coletiva**, v. 13, p. 733–736, abr. 2008.

ARAÚJO, L. DA C.; VIEIRA, K. F. L.; COUTINHO, M. DA P. DE L. Suicidal ideation in adolescence: a psychosociologic view in the high school context. **Psico-USF**, abr. 2010. v. 15, n. 1, p. 47–57.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalence and determinants of medicines consumption in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, dez. 2005. v. 21, n. 6, p. 1737–1746.

ARRAIS, P. S. D. *et al.* Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, 2016. v. 50.

ASCHENBRENNER, D. S. Preventing Injuries From OTC Eyedrops and Nasal Sprays. **AJN The American Journal of Nursing**, fev. 2013. v. 113, n. 2, p. 23.

AZIZPOUR, Y. *et al.* Epidemiological survey of intentional poisoning suicide during 1993-2013 in Ilam Province, Iran. **BMC Public Health**, 2016. v. 16, n. 1.

AZKUNAGA, B. *et al.* [Poisoning in children under age 7 in Spain. Areas of improvement in the prevention and treatment]. **Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)**, jun. 2013. v. 78, n. 6, p. 355–360.

BAPTISTA, M. N.; BORGES, A. Suicídio: aspectos epidemiológicos em Limeira e

adjacências no período de 1998 a 2002. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, dez. 2005. v. 22, n. 4, p. 425–431.

BARACAT, E. C. *et al.* [Accidents with children in the region of Campinas, Brazil]. **Jornal De Pediatria**, out. 2000. v. 76, n. 5, p. 368–374.

BARROS, M. B. DE A. Health household surveys: potentials and challenges. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, maio. 2008. v. 11, p. 6–19.

BEAUTRAIS, A. L. Subsequent mortality in medically serious suicide attempts: a 5 year follow-up. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, out. 2003. v. 37, n. 5, p. 595–599.

BELLMANN, R.; JOANNIDIS, M. [Intoxication with psychotropic drugs]. **Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin**, 21 ago. 2017.

BENTUR, Y. *et al.* Poisoning in Israel: annual report of the Israel Poison Information Center, 2012. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, nov. 2014. v. 16, n. 11, p. 686–692.

BERGEN, S. S. APPETITE STIMULATING PROPERTIES OF CYPROHEPTADINE. **American Journal of Diseases of Children (1960)**, set. 1964. v. 108, p. 270–273.

BERNAL, M. *et al.* Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study. **Journal of Affective Disorders**, ago. 2007. v. 101, n. 1–3, p. 27–34.

BERNARDES, S. S.; TURINI, C. A.; MATSUO, T. Profile of suicide attempts using intentional overdose with medicines, treated by a poison control center in Paraná State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, jul. 2010. v. 26, n. 7, p. 1366–1372.

BERTILSSON, L. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. **Clinical Pharmacokinetics**, abr. 1978. v. 3, n. 2, p. 128–143.

BORGES, G. *et al.* Psychiatric Disorders, Comorbidity, and Suicidality in Mexico. **Journal of affective disorders**, jul. 2010. v. 124, n. 1–2, p. 98.

BORTOLETTO, M. E.; BOCHNER, R. [Drug impact on human poisoning in Brazil]. **Cadernos De Saude Publica**, dez. 1999. v. 15, n. 4, p. 859–869.

BOURDEAUX, C.; BEWLEY, J. Death from paracetamol overdose despite appropriate treatment with n- acetylcysteine. **Emergency Medicine Journal : EMJ**, maio. 2007. v. 24, n. 5, p. 1–2.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada nº 19 de 03 de fevereiro de 2005. **Cria a Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica - RENACIAT**. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RDC_19.pdf>. Acesso em 01 nov 2016.

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada nº 164, de 3 de julho de 2017. **Dispõe sobre a alteração das Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº 64/2012 e nº 156/2017, para a inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa**. Disponível em <

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3430551/RDC_164_2017_.pdf/fcda375e-3990-4b7c-a2d2-d298d454b995> Acesso em: 22 out. 2017

Brasil, Projeto de Lei n.º 530-b, de 2003. **Cria a embalagem especial de proteção à criança, para medicamentos, produtos químicos ou inflamáveis de uso doméstico que oferecem risco à saúde.** Disponível em: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=65F0FF7655296CD04E7F00941DEF7296.node1?codteor=332024&filename=Avulso+-PL+530/2003> Acesso em: out. 2017

BRASIL, Resolução da Diretoria Colegiada n.º 98, de 1.º de agosto de 2016. **Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2921766/RDC_98_2016.pdf/32ea4e54-c0ab-459d-903d-8f8a88192412> Acesso. Out. 2017

Brasil, Ministério da Saúde, Portaria SVS/ MS n.º 34, de 12 de maio de 1998. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html> Acesso em: out. 2017

BUCARETCHI, F.; DRAGOSAVAC, S.; VIEIRA, R. J. [Acute exposure to imidazoline derivatives in children]. **Jornal De Pediatria**, dez. 2003. v. 79, n. 6, p. 519–524.

BUCKLEY, N. A. *et al.* Self-poisoning in Newcastle, 1987-1992. **The Medical Journal of Australia**, 20 fev. 1995. v. 162, n. 4, p. 190–193.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. Acetaminophen-related hepatotoxicity. **Clinics in Liver Disease**, nov. 2013. v. 17, n. 4, p. 587–607, viii.

CARLSTEN, A.; WAERN, M. Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? **BMC geriatrics**, 4 jun. 2009. v. 9, p. 20.

CARVALHO, M. F. DE *et al.* Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. **Cadernos de Saúde Pública**, 2005. v. 21, p. S100–S108.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Nonfatal, unintentional medication exposures among young children--United States, 2001-2003. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 13 jan. 2006. v. 55, n. 1, p. 1–5.

CHEN, Y. *et al.* Utilization, price, and spending trends for antidepressants in the US Medicaid Program. **Research in social & administrative pharmacy: RSAP**, set. 2008. v. 4, n. 3, p. 244–257.

CHISHTI, P. *et al.* Suicide mortality in the European Union. **European Journal of Public Health**, jun. 2003. v. 13, n. 2, p. 108–114.

CHRISTOFFEL, K. K. *et al.* Standard definitions for childhood injury research: excerpts of a conference report. **Pediatrics**, jun. 1992. v. 89, n. 6 Pt 1, p. 1027–1034.

CHUN, L. J. *et al.* Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. **Journal of Clinical**

Gastroenterology, abr. 2009. v. 43, n. 4, p. 342–349.

CHYKA, P. A. *et al.* Position paper: Single-dose activated charcoal. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, 2005. v. 43, n. 2, p. 61–87.

CIAT-BH (Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Belo Horizonte). **Epidemiologia dos atendimentos realizados na Unidade de Toxicologia do HJXXIII/CIAT-BH da FHEMIG no ano de 2015**. Disponível [online] em: <http://abracit.org.br/wp/principal/wp-content/uploads/2016/10/Cartilha_epidemiologia-CIATox-BH-2015-2016-5-1.pdf> Acesso: out. 2017

CIT-RS (Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul): **Relatório Anual 2014 Dados de Atendimento**. Disponível [online] em: <<http://www.cit.rs.gov.br/images/stories/2014.pdf>>. Acesso em out. 2017.

CIATOX/SC (Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina). **Relatório anual, 2015**. Disponível [online] em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/179034/RELAT%C3%93RIO%20ANUAL%20DO%20CENTRO%20DE%20INFORMA%C3%87%C3%83O%20E%20ASSIST%C3%8ANCIA%20TOXICOL%C3%93GICA%20DE%20SANTA%20CATARINA%20-%202015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: out. 2017.

CLARK, R. *et al.* Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. **BMC Clinical Pharmacology**, 18 jun. 2012. v. 12, p. 11.

CRAIG, D. G. N. *et al.* Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, fev. 2011. v. 71, n. 2, p. 273.

DARGAN, P. I.; JONES, A. L. Management of paracetamol poisoning. **Trends in Pharmacological Sciences**, 1 abr. 2003. v. 24, n. 4, p. 154–157.

DAYASIRI, M. B. K. C.; JAYAMANNE, S. F.; JAYASINGHE, C. Y. Risk Factors for Acute Unintentional Poisoning among Children Aged 1–5 Years in the Rural Community of Sri Lanka. **International Journal of Pediatrics**, 2017. v. 2017.

FARIAS, P. DE O. Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. 2016. v. 26, n. 0, p. S11–S15.

FINKELSTEIN, Y. *et al.* Risk of Suicide Following Deliberate Self-poisoning. **JAMA psychiatry**, jun. 2015. v. 72, n. 6, p. 570–575.

FLANAGAN, R. J. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. **Human Psychopharmacology**, jan. 2008 v. 23 Suppl 1, p. 43–51.

GALVAO, T. F. *et al.* Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, maio. 2014. v. 23, n. 5, p. 507–514.

GASQUET, I. *et al.* **Psychotropic drug use and mental psychiatric disorders in France; results of the general population ESEMeD/MHEDEA 2000 epidemiological study.**

[S.l.]: [s.n.], 2005. v. 31.

GHANNOUM, M. *et al.* Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, 1 dez. 2014. v. 52, n. 10, p. 993–1004.

GHESHLAGHI, F. *et al.* Acute Poisoning in Children; a Population Study in Isfahan, Iran, 2008-2010. **Iranian Journal of Pediatrics**, abr. 2013. v. 23, n. 2, p. 189–193.

GIBBONS, R. D. *et al.* The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. **Archives of General Psychiatry**, fev. 2005. v. 62, n. 2, p. 165–172.

GINER, L. *et al.* Violent and serious suicide attempters: one step closer to suicide? **The Journal of Clinical Psychiatry**, mar. 2014. v. 75, n. 3, p. e191-197.

GLEITER, C. H. Fenoterol: Pharmacology and Clinical Use. **Cardiovascular Drug Reviews**, 1 mar. 1999. v. 17, n. 1, p. 87–106.

GÜNTEMBERG, E. [Carbamazepine Tegretol poisoning. A review and case report]. **Ugeskrift for Laeger**, 2 fev. 1967. v. 129, n. 5, p. 161–163.

GUPTA, R. N. Drug level monitoring: sedative hypnotics. **Journal of Chromatography**, 10 maio. 1985. v. 340, p. 139–172.

HALL, A. H. *et al.* Ibuprofen overdose--a prospective study. **The Western Journal of Medicine**, jun. 1988. v. 148, n. 6, p. 653–656.

HALMI, K. A.; GOLDBERG, S. C. Cyproheptadine in anorexia nervosa [proceedings]. **Psychopharmacology Bulletin**, abr. 1978. v. 14, n. 2, p. 31–33.

HEARD, K. J. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. **The New England journal of medicine**, 17 jul. 2008. v. 359, n. 3, p. 285–292.

HEMELS, M. E. H.; KOREN, G.; EINARSON, T. R. Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. **The Annals of Pharmacotherapy**, set. 2002. v. 36, n. 9, p. 1375–1379.

HOCAOGLU, N. *et al.* A retrospective evaluation of analgesic exposures from Izmir, Turkey. **Human & Experimental Toxicology**, ago. 2007. v. 26, n. 8, p. 629–636.

HON, K. L.; FUNG, C. K.; LEUNG, A. K. Childhood lead poisoning: an overview. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi**, 13 out. 2017.

HUNTER, L. J.; WOOD, D. M.; DARGAN, P. I. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. **Open Access Emergency Medicine: OAEM**, 6 jul. 2011. v. 3, p. 39–48.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). **Pesquisa Nacional de Saúde: percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas, 2013**. Disponível em: <<ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>>. Acesso: out. 2017

ISBISTER, G. K. *et al.* Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, 2004. v. 42, n. 3, p. 277–285.

JAMES, L. P.; MAYEUX, P. R.; HINSON, J. A. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. **Drug Metabolism and Disposition**, 1 dez. 2003. v. 31, n. 12, p. 1499–1506.

KARAMAN, K. *et al.* Which is the best in carbamazepine overdose? **Clinical Case Reports**, 22 ago. 2017. v. 5, n. 10, p. 1612–1615.

KIM, J. *et al.* High Prevalence of Psychotropics Overdose among Suicide Attempters in Korea. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, dez. 2015. v. 13, n. 3, p. 302.

KLONSKY, E. D. The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. **Clinical Psychology Review**, mar. 2007. v. 27, n. 2, p. 226–239.

LARSON, A. M. *et al.* Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, dez. 2005. v. 42, n. 6, p. 1364–1372.

LEE, W. M.; DIENSTAG, J. L. Toxic and Drug-Induced Hepatitis. *In*: KASPER, D. *et al.* (Org.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015.

LINDBERG, M. C.; CUNNINGHAM, A.; LINDBERG, N. H. Acute phenobarbital intoxication. **Southern Medical Journal**, ago. 1992. v. 85, n. 8, p. 803–807.

LINJAKUMPU, T. *et al.* Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. **Journal of Clinical Epidemiology**, 1 ago. 2002. v. 55, n. 8, p. 809–817.

MACHADO, D. B. *et al.* Suicide in Brazil, from 2000 to 2012. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, mar. 2015. v. 64, n. 1, p. 45–54.

MACTIER, R. *et al.* Extracorporeal Treatment for Barbiturate Poisoning: Recommendations From the EXTRIP Workgroup. **American Journal of Kidney Diseases**, 1 set. 2014. v. 64, n. 3, p. 347–358.

MANN, J. J. *et al.* Suicide prevention strategies: a systematic review. **JAMA**, 26 out. 2005. v. 294, n. 16, p. 2064–2074.

MARÍN-LEÓN, L.; BARROS, M. B. A. Suicide mortality: gender and socioeconomic differences. **Revista de Saúde Pública**, jun. 2003. v. 37, n. 3, p. 357–363.

MARTINEZ, R.; SMITH, D. W.; FRANKEL, L. R. Severe metabolic acidosis after acute naproxen sodium ingestion. **Annals of Emergency Medicine**, out. 1989. v. 18, n. 10, p. 1102–1104.

MATOS, G. C. De; ROZENFELD, S.; BORTOLETTO, M. E. Intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, n. 2, p. 167–176, ago. 2002

MCGILL, M. R. *et al.* The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. **The Journal of Clinical Investigation**, 2 abr. 2012. v. 122, n. 4, p. 1574–1583.

MCGILL, M. R.; JAESCHKE, H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent

advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. **Pharmaceutical Research**, set. 2013. v. 30, n. 9, p. 2174–2187.

MENDONÇA, D. R. *et al.* Acute Poisoning in Children in Bahia, Brazil. **Global Pediatric Health**, 2016. v. 3, p.1-7, 2016

MICHEL, K. *et al.* A comparison of the drugs taken in fatal and nonfatal self-poisoning. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, set. 1994. v. 90, n. 3, p. 184–189.

MOREIRA, D. L. *et al.* PERFIL DE LOS PACIENTES TRATADOS POR INTENTO DE SUICIDIO EN UN CENTRO DE ATENCIÓN TOXICOLÓGICA. **Ciencia y enfermería**, ago. 2015. v. 21, n. 2, p. 63–75.

MOWRY, J. B. *et al.* 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, dez. 2016. v. 54, n. 10, p. 924–1109.

MUSSHOFF, F.; GERSCHLAUER, A.; MADEA, B. Naphazoline intoxication in a child—a clinical and forensic toxicological case. **Forensic Science International**, 8 jul. 2003. v. 134, n. 2, p. 234–237.

NAJIB, K. *et al.* Beneficial Effect of Cyproheptadine on Body Mass Index in Undernourished Children: A Randomized Controlled Trial. **Iranian Journal of Pediatrics**, dez. 2014. v. 24, n. 6, p. 753–758.

NELSON, J. C.; SPYKER, D. A. Morbidity and Mortality Associated With Medications Used in the Treatment of Depression: An Analysis of Cases Reported to U.S. Poison Control Centers, 2000-2014. **The American Journal of Psychiatry**, 1 maio. 2017a. v. 174, n. 5, p. 438–450.

NOCK, M. K. *et al.* Cross-National Analysis of the Associations among Mental Disorders and Suicidal Behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. **PLoS Medicine**, 11 ago. 2009. v. 6, n. 8, p. e1000123.

NOCK, M. K.; KESSLER, R. C. Prevalence of and risk factors for suicide attempts versus suicide gestures: analysis of the National Comorbidity Survey. **Journal of Abnormal Psychology**, ago. 2006. v. 115, n. 3, p. 616–623.

NOVACK, V. *et al.* General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. **European Journal of Internal Medicine**, nov. 2006. v. 17, n. 7, p. 485–489.

NPIS (National Poisons Information Service). **Report 2016/17**. Disponível em: <<http://www.npis.org/NPISAnnualReport2016-17.pdf>> Acesso em: out. 2017

OJANPERÄ, I.; KRIIKKU, P.; VUORI, E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. **International Journal of Legal Medicine**, set. 2016. v. 130, n. 5, p. 1209–1216.

OLSON, T.; SINGH, R. Predicting anatomic therapeutic chemical classification codes using tiered learning. **BMC Bioinformatics**, 2017. v. 18, n. Suppl 8.

OSTAPENKO, Y. N. *et al.* Epidemiology and medical aid at acute poisoning in Russia. **Przegląd Lekarski**, 2001. v. 58, n. 4, p. 293–296.

OSTAPOWICZ, G. *et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. **Annals of Internal Medicine**, 17 dez. 2002. v. 137, n. 12, p. 947–954.

OSVÁTH, P.; FEKETE, S. [Characteristics of the choice of psychotropic drugs in suicide attempts]. **Orvosi Hetilap**, 19 jan. 2003. v. 144, n. 3, p. 121–124.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 2012. **Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales.** Disponible em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/collect/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>> Acesso em: 4 nov. 2016

OWENS, D.; HORROCKS, J.; HOUSE, A. Fatal and non-fatal repetition of self-harm. Systematic review. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, set. 2002. v. 181, p. 193–199.

OZDEMIR, R. *et al.* Thirty-three-year experience on childhood poisoning. **The Turkish Journal of Pediatrics**, jun. 2012. v. 54, n. 3, p. 251–259.

PAJOURMAND, A. *et al.* Successful treatment of acetaminophen overdose associated with hepatic failure. **Human & Experimental Toxicology**, 1 ago. 2003. v. 22, n. 8, p. 453–458.

PINCUS, H. A. *et al.* Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialties. **JAMA**, 18 fev. 1998. v. 279, n. 7, p. 526–531.

POLLOCK, B. G. *et al.* Psychoactive Drug Therapy. In: HALTER, J. B. *et al.* (Org.). **Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology**. 7. ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2017.

POMA, S. Z. *et al.* Parasuicide in Rovigo (North of Italy) during the period 2000-2005. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, set. 2007. v. 48, n. 3, p. 79–82.

PORDEUS, A. M. J. *et al.* Suicidal attempts and obits in the district of Independência, Ceará State, Brazil. **Ciência & Saúde Coletiva**, dez. 2009. v. 14, n. 5, p. 1731–1740.

RAMOS, C. L. J. *et al.* Risk factors contributing to childhood poisoning. **Jornal De Pediatria**, out. 2010. v. 86, n. 5, p. 435–440.

RAJANAYAGAM, J. *et al.* Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. **Archives of Disease in Childhood**, jan. 2015. v. 100, n. 1, p. 77–80.

REICHENHEIM, M. E. *et al.* Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. **Lancet (London, England)**, 4 jun. 2011. v. 377, n. 9781, p. 1962–1975.

REITH, D. *et al.* Antidepressant poisoning deaths in New Zealand for 2001. **The New Zealand Medical Journal**, 24 out. 2003. v. 116, n. 1184, p. U646.

SANTOS, S. A. *et al.* Prevalence of mental disorders associated with suicide attempts treated

at an emergency hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, set. 2009. v. 25, n. 9, p. 2064–2074.

SANTOS, T. R. A. *et al.* Medicine use by the elderly in Goiania, Midwestern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, fev. 2013. v. 47, n. 1, p. 94–103.

SCHMERTMANN, M.; WILLIAMSON, A.; BLACK, D. Unintentional poisoning in young children: does developmental stage predict the type of substance accessed and ingested? **Child: Care, Health and Development**, jan. 2014. v. 40, n. 1, p. 50–59.

SCHMIDT, S.; SCHMITZ-BUHL, M. Signs and symptoms of carbamazepine overdose. **Journal of Neurology**, fev. 1995. v. 242, n. 3, p. 169–173.

SHADNIA, S. *et al.* The Performance of Loghman-Hakim Drug and Poison Information Center from 2006 to 2008. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, 2011. v. 10, n. 3, p. 647–652.

SHEIKH, S. *et al.* Poisonings with Suicidal Intent Aged 0–21 Years Reported to Poison Centers 2003–12. **Western Journal of Emergency Medicine**, jul. 2015. v. 16, n. 4, p.

SHENASSA, E.; CATLIN, S.; BUKA, S. Lethality of firearms relative to other suicide methods: a population based study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, fev. 2003. v. 57, n. 2, p. 120.

SHIELDS, L. B. E. *et al.* Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. **The American Journal of Forensic Medicine and Pathology**, jun. 2006. v. 27, n. 2, p. 106–112.

SHINODA, S. *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, jan. 2007. v. 30, n. 1, p. 157–161.

SINNIAH, A. *et al.* Suicide Attempts in Malaysia from the Year 1969 to 2011. **The Scientific World Journal**, 2014. v. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3932219/>>. Acesso em: 5 nov. 2017.

SINYOR, M. *et al.* Substances used in completed suicide by overdose in Toronto: an observational study of coroner's data. **Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie**, mar. 2012. v. 57, n. 3, p. 184–191.

SMITHSON, S.; PIGNONE, M. P. Screening Adults for Depression in Primary Care. **Medical Clinics of North America**, 1 jul. 2017. Disease Prevention. v. 101, n. 4, p. 807–821.

SODERSTROM, J. *et al.* Toxicology case of the month: carbamazepine overdose. **Emergency Medicine Journal : EMJ**, nov. 2006. v. 23, n. 11, p. 869–871.

SOUZA, T. T.; GODOY, R.R.; ROTTA, I.; PONTAROLO, R.; FERNANDEZLLIMOS, F.; CORRER, C.J. Morbidade e mortalidade relacionadas a 130 medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 519–32, 2014.

SPICER, R. S.; MILLER, T. R. Suicide acts in 8 states: incidence and case fatality rates by demographics and method. **American Journal of Public Health**, dez. 2000. v. 90, n. 12, p. 1885.

SPILLER, H. A. Management of carbamazepine overdose. **Pediatric Emergency Care**, dez. 2001. v. 17, n. 6, p. 452–456.

SPILLER, H. A.; CARLISLE, R. D. Status epilepticus after massive carbamazepine overdose. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, 2002. v. 40, n. 1, p. 81–90.

SUOMINEN, K. *et al.* Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. **The American Journal of Psychiatry**, mar. 2004. v. 161, n. 3, p. 562–563.

TAVARES, É. O. *et al.* Factors associated with poisoning in children. **Escola Anna Nery**, mar. 2013. v. 17, n. 1, p. 31–37.

TAYLOR, K.; MASLOV, Y. Accidental pediatric exposure to imidazoline derivatives. **Journal of emergency nursing: JEN: official publication of the Emergency Department Nurses Association**, jan. 2013. v. 39, n. 1, p. 59–60.

TOWNSEND, E. *et al.* Substances used in deliberate self-poisoning 1985–1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, 1 maio. 2001a. v. 36, n. 5, p. 228–234.

VEALE, D. J. H.; WIUM, C. A.; MÜLLER, G. J. Toxicovigilance. I: A survey of acute poisonings in South Africa based on Tygerberg Poison Information Centre data. **South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde**, maio. 2013. v. 103, n. 5, p. 293–297.

VIDAL, C. E. L.; GONTIJO, E. C. D. M.; LIMA, L. A. Attempted suicide: prognostic factors and estimated excess mortality. **Cadernos de Saúde Pública**, jan. 2013. v. 29, n. 1, p. 175–187.

VITEZIĆ, D. *et al.* Naphazoline nasal drops intoxication in children. **Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju**, mar. 1994. v. 45, n. 1, p. 25–29.

VPIC (Victorian Poisons Information Centre). **Annual report 2016**. Disponível em: <<http://www.austin.org.au/Assets/Files/VPIC%20Annual%20Report%202016.pdf>> Acesso em: out. 2017

WELCH, S. S. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. **Psychiatric Services (Washington, D.C.)**, mar. 2001a. v. 52, n. 3, p. 368–375.

WERNECK, G. L. *et al.* Suicide attempts recorded at a general hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, out. 2006b. v. 22, n. 10, p. 2201–2206.

WHO (World Health Organization). **World report on child injury prevention**, 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43851/1/9789241563574_eng.pdf>. Acesso: out. 2017

WHO (World Health Organization). **European Report on Child Injury Prevention, 2008**
Disponível em: <http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/83757/E92049.pdf>
Acesso em: out. 2017

WHO (World Health Organization). **Depression and Other Common Mental Disorder, 2017**
Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>> **Acesso: out. 2017**

WHO (World Health Organization). **Preventing suicide: a global imperative, 2014.**
Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/131056/8/9789241564878_eng.pdf?ua=1&ua=1>
Acesso em: out. 2017

WOOLF, A. D. *et al.* Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. **Clinical Toxicology**, 1 jan. 2007. v. 45, n. 3, p. 203–233.

WARNER, M. *et al.* Drug poisoning deaths in the United States, 1980-2008. NCHS data brief, no. 81. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011

YOON, E. *et al.* Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, 28 jun. 2016b. v. 4, n. 2, p. 131–142.

ZAKHAROV, S.; NAVRATIL, T.; PELCLOVA, D. Suicide attempts by deliberate self-poisoning in children and adolescents. **Psychiatry Research**, 30 nov. 2013. v. 210, n. 1, p. 302–307.

ZHANG, F. *et al.* Increasing Use of Prescription Drugs in the United Kingdom. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, jun. 2016. v. 25, n. 6, p. 628–636.

ZAMBOLIM, C. M. *et al.* Perfil das intoxicações exógenas em um hospital universitário. **Revista Médica de Minas Gerais.**; v. 18, n. 1, p. 5–10, 2008