



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

GISELE DOS SANTOS RODRIGUES

**ÓBITOS RELACIONADOS A INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
CRIANÇAS NO BRASIL**

**BRASÍLIA, DF
2021**

GISELE DOS SANTOS RODRIGUES

**ÓBITOS RELACIONADOS A INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
CRIANÇAS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharela em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Lunara Teles Silva
Co-orientadora: Profa. Dra. Patrícia Medeiros-Souza

**BRASÍLIA, DF
2021**

BANCA EXAMINADORA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aluno(a): Gisele dos Santos Rodrigues

Orientador(a): Profa. Dra. Lunara Teles Silva

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Patrícia Medeiros-Souza

Membros da banca examinadora:

- 1. Dra. Ana Carolina Figueiredo Modesto**
- 2. Dra. Cinthia Gabriel Meireles**

Data: 04/11/2021.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sem Ele eu não teria chegado até aqui, pois ele me deu saúde, protegeu e guiou meus passos nos momentos mais difíceis para a conclusão dessa etapa.

Aos meus pais, Cristina Rodrigues e Geraldo Rodrigues, pelo incentivo a educação, por me apoiarem em cada decisão tomada e por me darem o ânimo necessário para seguir em frente.

À minha amiga, conselheira, orientadora, professora Dra. Lunara Teles Silva, pelo carinho, sensibilidade, compreensão, que me recebeu, mostrou o caminho, me ensinou e guiou os meus passos nesse processo da minha formação tanto profissional quanto pessoal.

À professora Dra. Patrícia Medeiros-Souza, que me coorientou, me ensinou e mostrou o caminho mesmo de longe.

Às professoras participantes da banca examinadora, Dra. Ana Carolina Figueiredo Modesto e Dra. Cinthia Gabriel Meireles pelo tempo e por compartilhar suas experiências, seus conhecimentos e sugestões.

A minha avó, que sempre guiou os meus passos, mesmo estando longe, sentiu orgulho por eu ser a primeira neta a ingressar em uma universidade federal.

Aos meus avós e ao meu tio, que infelizmente faleceram ao decorrer da minha graduação e não puderam acompanhar até o final estando aqui na Terra, mas sei que eles intercedem por mim lá no céu.

Ao meu namorado, meus amigos e familiares, que me aconselharam e ouviram os relatos do quanto essa jornada foi árdua e, ao mesmo tempo, prazerosa.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 VIGILÂNCIA NO USO DE MEDICAMENTOS.....	12
1.1.1 Definições em segurança do uso do medicamento.....	12
1.1.2 Histórico da vigilância do uso do medicamento.....	13
1.1.2.1 Histórico no Brasil.....	15
1.2 INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	17
1.3 AS CRIANÇAS E OS MEDICAMENTOS.....	18
1.3.1 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das crianças.....	19
1.3.2 Intoxicações medicamentosas em pediatria.....	20
2 JUSTIFICATIVA.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 OBJETIVO GERAL.....	22
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	23
4.2 BANCO DE DADOS.....	23
4.3 COLETA DE DADOS.....	24
4.4 VARIÁVEIS.....	24
4.5 ANÁLISE DE DADOS.....	25
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	25
5 RESULTADOS.....	26
6 DISCUSSÃO.....	31
6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	35
7 CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ASHP	American Society of Hospital Pharmacists
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EM	Erro de medicação
EAM	Evento adverso a medicamento
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ESoP	Sociedade Europeia de Farmacovigilância
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
OMS	Organização Mundial da Saúde
IsoP	Sociedade Internacional de Farmacovigilância
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
RAM	Reação adversa a medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade Federativa

RESUMO

Introdução: Evento adverso a medicamento (EAM) é qualquer ocorrência desfavorável que causa danos ao paciente em uso de um medicamento. A definição de EAM é bem abrangente, pois trata de diversas subcategorias de danos causados por medicamentos segundo o tipo e origem. Esses eventos podem apresentar falhas em qualquer etapa de uso dos medicamentos, e são mais frequentes durante hospitalizações, assim como em pacientes pediátricos. Essa maior vulnerabilidade aos EAM nos pacientes pediátricos justifica a necessidade de identificar e caracterizar esses eventos nesta população. Quando se tem administrado doses exacerbadas de alguma substância no organismo, no qual o efeito tóxico está relacionado com a dose tem-se a definição de intoxicações medicamentosas. No caso da pediatria, nem sempre existe a melhor evidência científica para embasar a terapia medicamentosa, o que contribui para a ocorrência de intoxicações. **Objetivo:** Analisar o registro de óbitos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) entre 2015 e 2019 relacionados a intoxicações por medicamentos em crianças com doze anos de idade ou menos. **Metodologia:** Estudo epidemiológico de abordagem quantitativa e delineamento retrospectivo. O estudo utilizou o banco de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para estudar óbitos relacionados à intoxicação por medicamentos em crianças com doze anos de idade ou menos por meio da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde da OMS, décima revisão (CID-10), entre 2015 e 2019. Os dados foram explorados de modo a obter as seguintes informações de intoxicações por medicamentos: idade, sexo, ano de declaração de óbito, código CID-10, raça/cor, local de ocorrência do evento, necessidade de assistência médica e circunstância do óbito. A frequência de intoxicações por medicamentos foi calculada dividindo o número de óbitos registrados pelo número total de óbitos. **Resultados:** No banco de dados do SIM, foram encontrados no total 123 óbitos em crianças com idade ≤ 12 anos por intoxicação em medicamentos no Brasil entre 2015 e 2019. Nos 5 anos de análise a média de casos por ano foi de 24,60 óbitos (DP: 3,91). A média de idade das crianças foi de 3,87 (DP: 4,04) e 36 óbitos (29,27%) ocorreram em < 1 ano de idade. Em relação à circunstância do óbito seis casos foram registrados como acidente em < 1 ano. Suicídio foi registrado apenas na categoria dos ≥ 7 anos com o total de sete óbitos. Dentre as Unidades Federativas brasileiras, 23 registraram ao menos um óbito por intoxicação medicamentosa em ≤ 12 anos de idade no período estudado. São Paulo registrou 30,71% (n=39 óbitos) dos casos. Na análise dos principais códigos da CID-10 que apareceram nos registros, códigos do capítulo XIX (lesões, envenenamentos e outras

consequências de causas externas) aparecem 94 vezes e códigos do capítulo XX (causas externas de morbidade e mortalidade) tiveram 123 registros. **Conclusão:** A caracterização de óbitos por intoxicações de medicamentos em crianças, um problema de saúde pública, no Brasil podem auxiliar na avaliação de padrões, que auxiliem na identificação de prioridades e na definição de medidas de prevenção.

Palavras-chaves: Intoxicação; Preparações Farmacêuticas; Mortalidade da Criança; Criança

ABSTRACT

Introduction: Adverse drug event (ADE) is any unfavorable occurrence that causes harm to the patient using a drug. The definition of ADE is quite comprehensive, as it deals with several subcategories of damage caused by drugs according to their type and origin. These events can fail at any stage of drug use, and are more frequent during hospitalizations, as well as in pediatric patients. This greater vulnerability to ADE in pediatric patients justifies the need to identify and characterize these events in this population. When you have administered exacerbated doses of some substance in the body, in which the toxic effect is related to the dose, drug intoxication is defined. In the case of pediatrics, there is not always the best scientific evidence to support drug therapy, which contributes to the occurrence of intoxications.

Objective: To analyze the registration of deaths in the Mortality Information System (SIM) between 2015 and 2019 related to drug poisoning in children aged twelve years or less.

Methodology: Epidemiological study with a quantitative approach and retrospective design.

The study used the database of the Mortality Information System (SIM) of the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS) to study deaths related to drug poisoning in children aged twelve years or less through the Statistical Classification WHO International on Diseases and Related Health Problems, tenth revision (ICD-10), between 2015 and 2019. Data were explored in order to obtain the following information on drug poisoning: age, sex, year of death certificate, ICD-10 code, race/color, place of occurrence of the event, need for medical assistance and circumstance of death. The frequency of drug intoxications was calculated by dividing the number of registered deaths by the total number of deaths. **Results:**

In the SIM database, a total of 123 deaths were found in children aged ≤ 12 years due to drug intoxication in Brazil between 2015 and 2019. In the 5 years of analysis, the average number of cases per year was 24.60 deaths (SD: 3.91). The children's mean age was 3.87 (SD: 4.04) and 36 deaths (29.27%) occurred at < 1 year of age. Regarding the circumstance of death, six cases were registered as accidents in < 1 year. Suicide was registered only in the ≥ 7 -year-old category, with a total of seven deaths. Among the Brazilian Federative Units, 23 registered at least one death due to drug intoxication in ≤ 12 years of age during the study period. São Paulo registered 30.71% (n=39 deaths) of the cases. In the analysis of the main ICD-10 codes that appeared in the records, codes from chapter XIX (injuries, poisonings and other consequences of external causes) appeared 94 times and codes from chapter XX (external causes of morbidity and mortality) had 123 records. **Conclusion:** The characterization of deaths due to drug

poisoning in children, a public health problem in Brazil, can help in the assessment of patterns that help identify priorities and define prevention measures.

Keywords: Intoxication; Pharmaceutical Preparations; Child Mortality; Child

APRESENTAÇÃO

O presente estudo consiste no Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Farmácia intitulado “**Óbitos relacionados a intoxicações medicamentosas em crianças no Brasil**”, apresentado ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O TCC foi elaborado segundo as recomendações na modalidade monografia.

O trabalho trata-se de um estudo epidemiológico de abordagem quantitativa e delineamento retrospectivo realizado a partir dos registros de óbitos em crianças (≤ 12 anos) por intoxicações medicamentosas registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) com a finalidade de contribuir para a caracterização desse problema de saúde pública no Brasil. A grande utilização de medicamentos pode favorecer o aparecimento de problemas relacionados ao seu uso, incluindo intoxicação intencionais ou acidentais. Os medicamentos têm sido registrados como a principal causa de intoxicação entre os agentes tóxicos no Brasil desde a primeira metade da década de 1990 (MOTA *et al*, 2012). Além disso, imputa-se os medicamentos como um dos três principais meios utilizados em suicídios (SANTOS *et al*, 2014).

De modo a explorar o tema, o TCC está dividido nas seguintes seções:

- Introdução;
- Justificativa;
- Objetivos (geral e específicos);
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão e;
- Conclusão.

1 INTRODUÇÃO

1.1 VIGILÂNCIA NO USO DE MEDICAMENTOS

1.1.1 Definições em segurança do uso do medicamento

O evento adverso a medicamento (EAM) é qualquer ocorrência desfavorável que causa danos ao paciente em uso de um medicamento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), EAM é definido como uma resposta durante um tratamento medicamentoso com um ou mais medicamentos, causando danos (OMS, 2009). A definição de EAM é bem abrangente, pois trata de diversas subcategorias de danos causados por medicamentos segundo o tipo e origem (AHRQ, 2020).

Reação adversa a medicamento (RAM) é uma resposta desfavorável ou indesejável, que ocorre após o uso do medicamento segundo a forma recomendada pelo prescritor, podendo causar desde pequenos incômodos a reações adversas graves e fatais. Essas reações são classificadas como EAM não evitáveis. Na literatura pode-se encontrar termos como ‘reação adversa’ e ‘efeito adverso’. Porém, o efeito adverso deve ser considerado da perspectiva do medicamento e a RAM da perspectiva do paciente (WITTICH; BURKLE; LANIER, 2014).

Qualquer acontecimento evitável, que tem como consequência causar ou levar ao uso inadequado do medicamento ou dano ao paciente, é definido como erro de medicação (EM). Os EM podem ser divididos em dois grupos. O primeiro grupo é chamado de EAM potenciais ou *near miss* (quase acidente), pois ocorre quando os EM são observados antes de alcançar o paciente ou que clinicamente não tenham significado por não causarem dano ao paciente. No segundo grupo, o EM resulta em dano ao paciente. O erro de medicação compreende entre 25% e 50% de todos os EAM. Esse termo é utilizado para qualquer tipo de falha no processo de tratamento, seja a prescrição, dispensação, administração ou monitoramento, que pode levar a um dano ao paciente, tendo assim um desfecho indesejável (AHRQ, 2020; YU, 2005).

Os EM podem abranger prescrição incorreta, por exemplo; dose, via de administração, prescrição ilegível e concentração; erro de monitoramento laboratorial ou clínico; e erro relacionado à não adesão do paciente ao tratamento. Quanto aos medicamentos, podem compreender: omissão na administração; administração em horário diferente do orientado pelo prescritor; administração não prescrita; erro no preparo; erro na forma de administração; administração com integridade comprometida (AHRQ, 2020; AHSP, 2018).

Quando se administra doses exacerbadas de alguma substância no organismo, e o efeito tóxico está relacionado com a dose, tem-se a definição de intoxicações medicamentosas. Prescrição ou administração de doses superiores às recomendadas, também estão associadas à intoxicação. Cada indivíduo tem parâmetros farmacocinético e farmacodinâmico diferentes, com isso, várias características devem ser levadas em consideração para se avaliar uma dose segura ou tóxica (WITTICH; BURKLE; LANIER, 2014).

A intoxicação por medicamentos é especificada pela Classificação Internacional de Doenças 10^a revisão (CID-10) como uma causa extrínseca de agravo à saúde, tendo como consequência o desequilíbrio fisiológico e danos ao indivíduo. As intoxicações podem ser divididas em duas categorias quanto a causa: intencional ou não-intencional. Quando se tem intenção de causar algum dano, por exemplo, um suicídio ou homicídio, é caracterizada como intoxicação intencional. Já a intoxicação não-intencional ou acidental é caracterizada quando ocorre a administração errada de substâncias, acidentes no uso de medicamentos em procedimentos, ou uso desprevenido (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

A segurança no uso de medicamentos tem interesse por diversas causas de danos provocados, incluindo: RAM, desvios de qualidade, inefetividade terapêutica, EM uso para indicações não aprovadas, uso *off label*, uso abusivo, intoxicações e interações medicamentosas (BRASIL, s/d)

1.1.2 Histórico da vigilância do uso do medicamento

Segundo a Anvisa, Farmacovigilância é definida como o “ciência e atividades relativas à identificação, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. Ou seja, visa monitorar a relação de risco e benefício dos medicamentos para melhorar a segurança dos pacientes fazendo com que tenham uma melhor qualidade de vida (BRASIL, 2021).

Em 29 de janeiro de 1848, tornou-se o marco histórico para a Farmacovigilância. A história se dá quando uma moça chamada Hannah Greener, do norte da Inglaterra, morreu após o tratamento com clorofórmio antes da remoção de uma unha infectada. A causa da morte foi investigada, porém não foi possível identificar qual a causa definida (ROUTLEDGE, 1998). Com o número de mortes aumentando e alertas levantados pelos médicos e pela população sobre a segurança da anestesia, o *The Lancet Journal* criou uma comissão para investigação desses casos. Com isso, relatou-se as mortes causadas pela anestesia e os resultados foram publicados no *The Lancet* em 1893 (WOOLF, 1998).

Em 1906, no dia 30 de junho, foi implementada a Lei Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA, a qual estabeleceu que os fármacos devem ser puros e livres de qualquer contaminação. Em 1911, ocorreu a proibição de falsas indicações terapêuticas de medicamentos (FORNASIER *et al.*, 2018). Em 1937, por causa da utilização de elixir de sulfanilamida contendo dietil-glicol como solvente, ocorreram 107 mortes nos EUA, sendo o solvente causador das mortes. Porém, na época, as empresas não conheciam, ainda, o potencial tóxico do produto (WOOLF, 1998; FORNASIER *et al.*, 2018). Logo após estas ocorrências, em 1938, a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos definiu que a segurança dos medicamentos deveria partir do princípio que, antes de ir ao consumo da população, seria necessária uma inspeção durante a fabricação (FORNASIER *et al.*, 2018).

Em 1955 foi constatado que o ácido acetilsalicílico poderia causar doenças gastrointestinais e, portanto, é atualmente contraindicado em pacientes com úlceras gastrointestinais (WOOLF, 1998).

Neste mesmo ano, houve a criação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (FORNASIER *et al.*, 2018). No ano de 1959, surgiram relatos de médicos alemães quanto ao aumento da incidência de malformação congênita, descrevendo problemas em recém-nascidos no esqueleto, ausência das extremidades superiores, como os ossos rádio e ulna e, às vezes, malformações nos membros inferiores. Em 1961, aconteceu uma grande mudança na farmacovigilância europeia, o primeiro alerta à comunidade médica foi dado por um médico australiano, Dr. McBride, que escreveu uma carta ao editor da Revista *The Lancet*, sugerindo uma conexão entre malformação congênita de bebês e o uso de talidomida pelas mães durante a gravidez. Ele observou que a incidência de malformações congênitas de bebês (1,5%) aumentou em até 20% nas mulheres que tomaram talidomida durante a gravidez (MORO; INVERNIZZI, 2017).

Nessa mesma época, durante uma Convenção Pediátrica na Alemanha, o Dr. Lenz sugeriu uma correlação entre malformações e o uso da talidomida, sendo publicado em um Jornal Alemão (MORO; INVERNIZZI, 2017). Esse fato se tornou público e, posteriormente, a má formação congênita foi associada aos efeitos nocivos da talidomida, medicamento consumido durante a gestação como antiemético (BRASIL, 2014). Esse episódio foi visto como um marco para a segurança no uso de medicamentos e a partir desta ocorrência foram pensadas estratégias mais inteligentes e diversificadas para expandir mecanismos de regulamentação e monitoramento (BRASIL, 2014).

Nos EUA, em 1962, foi aprovada a alteração na regulamentação de medicamentos, exigindo dados de segurança e eficácia dos medicamentos antes do registro na pré-

comercialização. Com isso, aos dados de segurança foram incluídos também o teste de teratogenicidade em três animais diferentes (FORNASIER *et al.*, 2018). Em 1964, o *Yellowcard* foi estruturado no Reino Unido. Este sistema é uma forma específica de coletar informações para notificação espontânea de toxicidade de fármacos. Em 1965, na Europa, o escândalo da talidomida levou ao desenvolvimento de uma legislação europeia a respeito do tema com a Diretiva CE 65/65 (FORNASIER *et al.*, 2018).

Um estudo piloto iniciado em Boston pelo Programa Colaborativo de Vigilância de Medicamentos, teve um papel fundamental no desenvolvimento e aplicação de métodos em epidemiologia de medicamentos. Esse foi o primeiro grupo, em 1966, a realizar pesquisas epidemiológicas para analisar os potenciais efeitos adversos dos medicamentos no ambiente hospitalar (BARRETO, 2002). O programa da Organização Mundial da Saúde (OMS) para Monitoramento Internacional de Medicamentos foi instituído, em 1968, e dez países participaram deste programa; Austrália, Reino Unido, EUA, Alemanha, Canadá, Irlanda, Suécia, Dinamarca, Nova Zelândia e Holanda. Em 1975, a Itália começou a participar também (OMS, 2005).

Em 1992, a Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESoP) foi fundada, transformada, mais tarde, em Sociedade Internacional de Farmacovigilância (IsoP). O objetivo desta sociedade é promover a farmacovigilância e melhorar todos os aspectos do uso seguro e adequado de medicamentos (OMS, 2005). A EudraVigilance foi fundada em 2001. Este é o banco de dados oficial europeu para gerenciamento e análise de informações sobre suspeitas de EAM, que tenham sido autorizados para o mercado ou estão sendo avaliados em estudos clínicos na Europa. Em 2012, ocorreu uma mudança com grande impacto na Farmacovigilância Europeia, a Legislação Diretiva 2010/84/UE (EUDRAVIGILANCE, 2016).

1.1.2.1 Histórico no Brasil

No Brasil, criou-se em 1809 no Rio de Janeiro a disciplina de Medicina Clínica tendo como conteúdo a parte médica e farmacêutica, polícia médica, higiene e terapêutica. Do Império até 1828, as inspeções sanitárias eram exercidas pelo físico-mor e cirurgião-mor, e posteriormente pelas Câmaras Municipais (ROZENFELD, 1998). No ano de 1938 foi criado no Brasil o Serviço de Laboratórios de Saúde Pública, onde ocorria o controle e a divulgação dos graves acidentes relacionados ao uso dos medicamentos no país. Entretanto, as informações sobre toxicidade sempre foram divulgadas de forma tardia e muitas vezes de efeito transitório (ROZENFELD, 1998).

Já nas décadas de 30 e 60 ocorreu um acúmulo de conhecimento no campo das ciências biomédicas e na concentração de recursos financeiros, devido ao cenário pós-guerra. Neste contexto, ocorreu um grande desenvolvimento de toda a história das ciências da saúde, desde as descobertas de agentes profiláticos a antibióticos e tranquilizantes (ROZENFELD, 1998).

Nas décadas de 60, 70 e 80, o Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina, Farmácia, a Comissão de Biofarmácia do Ministério da Saúde e a Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde restringiram o uso de vários produtos. Em 23 de setembro de 1976 surgiu a legislação sanitária de medicamentos, a Lei Federal nº 6360/76, que estabelece a comunicação de acidentes ou reações nocivas à autoridade sanitária competente (BRASIL, 1976).

Na década de 80, o Conselho Federal de Entorpecentes impôs restrições aos produtos com substâncias estimulantes do sistema nervoso central (ROZENFELD, 1998). Institucionalizou-se, na década de 90, a aprovação da Política Nacional de Medicamentos, onde visa o uso seguro e racional de medicamentos, e a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Por meio desses marcos houve o desenvolvimento de responsabilidades relacionadas ao estabelecimento, coordenação e monitoramento dos sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica. Além disso, foram coordenadas ações de regulamentação, controle e fiscalização dos medicamentos de uso humano com risco à saúde pública, visando a implantação de um programa nacional de farmacovigilância. Esse programa hoje é coordenado pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na área de farmacovigilância da Anvisa (BRASIL, 2019).

O CNMM entrou como 62º membro efetivo do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS, em 2001. Após isso, houve a criação da rede de Hospitais Sentinela em 2004, do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa) em 2009, Vigipós em 2012 e a proposição da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4/2009 pela Anvisa, que provocou o aumento da atuação da farmacovigilância no país. A partir da vigência da RDC nº 4/2009, a notificação de EAM passou a ser obrigatória a todas as empresas que detinham a posse do registro de medicamentos em território nacional, passando também a ser exigidos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e Planos de Farmacovigilância (BRASIL, 2019).

O Vigimed foi implementado pela Anvisa no final do ano de 2019. Esse é um novo sistema de notificação de EAM e vacinas, com o objetivo de facilitar a notificação, assim como a tomada de decisão quanto aos eventos notificados. Profissionais de saúde, laboratórios

farmacêuticos, consumidores ou familiares podem notificar a ocorrência de EAM à Anvisa (BRASIL, 2019).

1.2 INTOXICAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Intoxicação é definida como a exposição a uma substância tóxica e constitui um problema de saúde pública, uma vez que contribui para aumento da morbidade e mortalidade. Quando a intoxicação é causada, independentemente de ser intencional ou não, por um medicamento, tem-se uma intoxicação medicamentosa. Os medicamentos são uma das principais causas de intoxicação no mundo todo, à frente de tóxicos como pesticidas, agrotóxico e domissanitários, álcool (ZHANG *et al.*, 2018; MOWRY *et al.*, 2016; MORADI; GHAEMI; MEHRPOUR, 2016).

O boletim de intoxicações da Inglaterra e País de Gales, no ano de 2015, apresentou 215 óbitos causados por antidepressivos tricíclicos, 197 por paracetamol, 150 por inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), 101 por antipsicóticos, 87 por zolpidem ou zopiclona e 55 por paracetamol (FEARN, 2016).

Dados de um levantamento chinês mostraram que em indivíduos com idade entre 20 e 29 anos a principal causa de intoxicação foram os medicamentos (374%), sendo os sedativos/hipnóticos e os analgésicos responsáveis por aproximadamente 50% dos casos. Neste estudo, a intoxicação intencional foi responsável por aproximadamente 79% dos casos (ZHANG *et al.*, 2018).

O relatório anual da *American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS)* de 2019, ao demonstrar dados de intoxicação intencionais e não intencionais nos Estados Unidos, as substâncias mais comuns foram: analgésicos (11,0%), substâncias de limpeza doméstica (7,13%), cosméticos/produtos de cuidados pessoais (6,16%), antidepressivos (5,32%) e sedativos/hipnóticos/antipsicóticos (5,21%). Quanto às intoxicações mais comuns em crianças de 5 anos ou menos foram encontrados cosméticos/pessoais produtos de cuidado (11,4%), detergentes domésticos (10,5%), analgésicos (8,97%), e suplementos alimentares/herbais/homeopáticos (5,06%) (GUMMIN, 2020).

Entre os anos de 2006 e 2015, na Malásia, ao observar os dados sobre intoxicações, concluiu-se que a maior parte das intoxicações registradas foram relacionadas a agentes farmacológicos (36%). As intoxicações intencionais foram responsáveis por 40,5% dos casos e em intoxicações não intencionais os medicamentos contribuíram para 30% dos casos (TANGIISURAN, 2018).

No Brasil, segundo os dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), do ano de 2017, houve o registro de 20.637 casos de intoxicação humana para a categoria de medicamentos, representando 27,11% de todas as intoxicações notificadas no país naquele ano. A letalidade em 2017 foi de 0,24%. Dentre os casos de intoxicação por medicamentos, destaca-se que 9.983 ocorreram devido a tentativa de suicídio (48,37%), 5.051 (24,48%) acidentes individuais, 1.392 (6,75%) por erro de administração, 953 (4,68%) por uso terapêutico e 19 (0,09%) por prescrição inadequada (SINITOX, 2017).

A farmacocinética do agente tóxico, a dose, a via, a duração e a frequência da exposição à substância química, são fatores que podem ter como consequência intoxicação e até mesmo óbito do paciente. Algumas substâncias são mais propensas a causar efeitos tóxicos, pelo índice terapêutico estreito ou pelo maior número de prescrições e potenciais erros. A idade e o estado geral da população são fatores importantes que contribuem para o desfecho da intoxicação. Medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, bloqueadores de canais de cálcio, opioides e hipoglicemiantes orais são considerados de alto risco para crianças, por exemplo (TAVARES *et al*, 2013).

1.3 AS CRIANÇAS E OS MEDICAMENTOS

O público pediátrico geralmente não é contemplado nos ensaios clínicos por diversas questões, incluindo as éticas e as variações comuns e rápidas que acontecem na fisiologia deste grupo etário, sendo difícil o acompanhamento (SIMÕES *et al*, 2020). Inúmeros medicamentos podem ter entrado no mercado com nenhuma ou pouca experiência em relação à segurança e eficácia na população pediátrica (INSTITUTE OF MEDICINE, 2012).

Dessa forma, existem diversas dificuldades na terapêutica das crianças, incluindo poucas formas farmacêuticas específicas, no que se refere inclusive ao aspecto e à viscosidade, e a disponibilidade de dispositivos apropriados para a administração de medicamentos. Esses fatores geram, inclusive, grande dificuldade de adesão quanto ao uso de medicamentos. Com isso, esse público tem resistência na aceitabilidade dos medicamentos, comprometendo o tratamento (SIMÕES *et al*, 2020).

Nesse sentido, formulações específicas para pacientes pediátricos são necessárias para melhor terapêutica desse grupo etário. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2010, através de uma resolução nomeada “Melhores Medicamentos para Crianças”, publicou o Formulário modelo para crianças, no qual destacou a necessidade de pesquisas e melhor desenvolvimento de medicamentos para pacientes pediátricos (SIMÕES *et al*, 2020). As ações

para a promoção da segurança do paciente pediátrico visam à melhoria da assistência em saúde da criança (REIS; MARTINS; LAGUARDIA, 2013).

1.3.1 Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das crianças

As crianças necessitam de medicamentos mais seguros e eficazes e estratégias terapêuticas mais ponderadas, uma vez que o desenvolvimento contínuo entre o nascimento e a adolescência é um período dinâmico e envolve amplas mudanças, sejam físicas, metabólicas ou psicológicas. As crianças, devido às fases do desenvolvimento, estão, de modo geral, mais susceptíveis a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (VAN DEN ANKER *et al*, 2018).

O perfil farmacocinético de um medicamento em pacientes pediátricos pode se diferenciar de muitos aspectos do perfil farmacocinético de um medicamento em adultos (VAN DEN ANKER *et al*, 2018). Além disso, as diferenças fisiológicas entre os indivíduos no primeiro ano de vida e os adolescentes, por exemplo, também são consideráveis (BECKER; LEEDER, 2010; WOO *et al.*, 2015). Assim, de acordo com a idade da criança vários fatores devem ser considerados para a terapêutica (INSTITUTE OF MEDICINE, 2012; LIBERATO *et al*, 2008).

Dentre as mudanças que acontecem ao longo do desenvolvimento se refere à composição corporal, como mudança nos espaços fisiológicos nos quais um fármaco vai se distribuir. Recém-nascidos e bebês têm uma quantidade maior de água corporal por quilograma de peso maior quando comparado a adultos. Além disso, consideram-se diferenças relacionadas à motilidade do trato gastrointestinal, pH do estômago, quantidade de proteínas plasmáticas circulantes e proporção de gordura corporal (VAN DEN ANKER *et al*, 2018).

O ajuste da dose pediátrica é realizado para se obter nível de exposição e efeitos farmacodinâmicos semelhantes. Esses parâmetros são dependentes de propriedades específicas tanto do medicamento quanto da fisiologia do paciente (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). Segundo Batchelor e Marriott (2015), a maioria dos métodos de dosagem de medicamentos em pediatria são baseados em métodos simples, ao invés de ser como uma dose de adulto, levando em consideração dados de acordo com o peso corporal, altura ou uma combinação de ambos. Nesses aspectos simples, observou-se que para prever as doses de manutenção para crianças o peso corporal seria o melhor método em termos de precisão para crianças de um mês a um ano, enquanto a área de superfície corporal seria melhor em crianças mais velhas. Com isso, concluiu-se de que não há um método de dosagem única apropriado para todas as faixas etárias

pediátricas. No Japão, somente 15,6% das medicações prescritas e 24,3% dos medicamentos injetáveis estão com as doses adequadas para a idade e oficializadas pelo governo (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015).

Outro aspecto importante se refere ao uso de medicamentos *off-label*, que se refere ao seu uso fora dos termos de indicação relacionados a autorização de introdução no mercado. O uso *off-label* pode aumentar o risco de toxicidade. O uso desses medicamentos na prática pediátrica varia de 3,3 a 100% devido a muitos fatores, incluindo diferenças no desenho e no cenário do estudo (BELLIS *et al*, 2014).

1.3.2 Intoxicações medicamentosas em pediatria

As intoxicações por medicamentos podem acontecer em qualquer fase da vida e a circunstância da intoxicação pode variar segundo essa fase. Dentre as causas de danos associados ao uso de medicamentos em crianças estão superdosagem, administração de medicamentos apesar de existir contraindicação e, também, monitoramento inadequado no tratamento a longo prazo (WIMMER; NEUBERT; RASHER, 2015). As intoxicações medicamentosas notificadas em menores de cinco anos de idade ocorrem, principalmente, por causas acidentais ou por erros de medicação (FAUSER, 2013). Em crianças mais velhas há relatos de ocorrência de autointoxicação intencional (FLANAGAN; ROONEY; GRIFFITHS, 2005).

Dados registrados no Sistema Nacional de Informações Tóxico - Farmacológicas (SINITOX) apontaram que entre 2015 e 2017, foram notificados mais de 25 mil casos de intoxicações medicamentosas (aproximadamente de 6.000 a 10.000 casos por ano) no Brasil em crianças com idade ≤ 9 anos. Em 2017, 31,78% dos casos de intoxicação registrados no SINITOX foram de indivíduos com idade ≤ 14 anos e um único óbito (1/50) foi registrado em Vitória, no Espírito Santo (SINITOX, 2017).

Estudo que utilizou o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) identificou 17.725 internações por medicamentos em menores de cinco anos de idade no Brasil em um período de 10 anos, correspondendo a 8,2% de todas as internações por medicamentos do período. Dessas internações, 75 (0,4%) evoluíram para óbito (MAIOR; OSORIO-DE-CASTRO, ANDRADE, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

Considera-se, no Brasil, segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei 8.069, de 1990, que a criança é a pessoa até ≤ 12 anos. As crianças são um grupo particular em termos de farmacocinética e farmacodinâmica, pois desde o nascimento apresentam características fisiológicas que se alteram rapidamente, desde as funções cognitivas até as atividades metabólicas, influenciando na ação dos fármacos. Tem-se, assim, alterações na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. Outro fator a ser considerado, são os dados limitados sobre eficácia e segurança de medicamentos nesta população, constituindo um problema de saúde pública em todo o mundo.

As intoxicações por medicamentos, nesse grupo populacional, podem ocorrer por diversos motivos, seja por prescrição e uso de dosagem inadequada (sobredosagem) ou por autointoxicação não intencional (acidental) ou intoxicação intencional (suicídio ou homicídio). A obtenção de medidas epidemiológicas, como frequência de óbitos por intoxicações medicamentosas em crianças pode contribuir para o planejamento em saúde voltado para esse grupo populacional. Dessa forma, tem-se a necessidade do desenvolvimento de atividades relativas à segurança no uso de medicamentos pelas crianças em âmbito populacional, utilizando métodos confiáveis para geração de informação nesta área.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- ❖ Descrever os óbitos relacionados a intoxicações por medicamentos em crianças com doze anos de idade ou menos no Brasil entre 2015 e 2019.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Descrever as características dos óbitos por intoxicações por medicamentos em crianças com doze anos de idade ou menos no Brasil entre 2015 e 2019.
- ❖ Identificar as principais causas de intoxicações por medicamentos em crianças com doze anos ou menos no Brasil entre 2015 e 2019.
- ❖ Classificar quanto à origem das intoxicações por medicamentos em crianças com doze anos ou menos no Brasil entre 2015 e 2019.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico de abordagem quantitativa e delineamento retrospectivo. O estudo utilizou o banco de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) como fonte de informação para estudar óbitos relacionados à intoxicação por medicamentos em crianças (menores de 12 anos) por meio da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde da OMS, décima revisão (CID-10).

4.2 BANCO DE DADOS

Os dados do estudo foram extraídos do SIM. Esse sistema foi criado para o registro de informações de forma regular relacionados aos óbitos no Brasil. A partir da criação do SIM foi possível a obtenção de dados sobre mortalidade no país, de forma abrangente, para auxiliar as diversas esferas de gestão na saúde pública. Com base nessas informações é possível realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área da saúde (DATASUS, 2021)

O DATASUS disponibiliza no SIM, informações contidas na declaração de óbito, que é o documento emitido para todos os falecimentos ocorridos no Brasil, possibilitando acesso à comunidade em geral e realização de análises epidemiológicas relacionadas à mortalidade no Brasil (DATASUS, 2021). Os dados oriundos dos arquivos da declaração de óbito envolvem variáveis relacionadas às características sociodemográficas do indivíduo (gênero, idade, raça/cor, grau de instrução e local de residência) e informações relacionadas ao óbito (local e causa do óbito).

Uma das seções que compõe a DO é específica para que o médico possa descrever as condições e causas do óbito, que envolvem “doenças, estados mórbidos ou lesões que produziram a morte, ou que contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou da violência que produziu essas lesões”. Essas causas do óbito são codificadas pelo sistema da CID, sendo possível estabelecer, assim, uma padronização para análise dos óbitos no país.

4.3 COLETA DE DADOS

A obtenção dos dados do SIM ocorreu pelo uso do pacote `microdatasus` (função `fetch_datusus`) no *software* R 4.0.2. O pacote permitiu o *download* e leitura dos arquivos de interesse do SIM selecionando: ano do óbito (2015 a 2019) e Unidade Federativa (UF) de origem do registro (SALDANHA; BASTOS; BARCELLOS, 2019). Posteriormente, os dados de cada UF foram agregados de modo a obter um único banco de dados, referente a todo o Brasil. O próximo passo consistiu no filtro para a variável idade, selecionando apenas crianças com idade inferior a 12 anos.

De modo a obter apenas os óbitos relacionados à intoxicação por medicamentos, os códigos da CID-10 que codificam a causa do óbito foram utilizados. Esses códigos possibilitam a padronização na nomenclatura das doenças, permitindo uma comunicação efetiva e a evitar ambiguidades entre os profissionais de saúde. No estudo, foram utilizados os códigos da CID-10 referentes a intoxicação por medicamentos (capítulos XIX e XX) (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018). A lista completa de códigos utilizados pode ser acessada no APÊNDICE A.

4.4 VARIÁVEIS

- **Ano da declaração de óbito:** corresponde ao ano do óbito, sendo selecionado para análise no presente estudo os anos entre 2015 e 2019 (5 anos de estudo).
- **Sexo:** no banco de dados essa variável se apresentou em três categorias, sendo masculino, feminino e ignorado.
- **Idade:** essa variável se apresenta como numérica (idades em horas, dias, meses ou anos). As idades foram convertidas para ano, sendo que quando a idade estava em horas, meses ou dias, esta foi convertida para “0 ano”. A variável também foi recodificada em faixas etárias (< 1 ano; ≥ 1 ano e < 7 anos e; ≥ 7 anos e ≤ 12 anos).
- **Código CID-10:** os códigos estão presentes na causa de óbito ou causas que contribuíram para o óbito e foram utilizados para filtrar os casos de intoxicação por medicamentos (APÊNDICE A).
- **Raça/cor:** definido no banco de dados como branca, preta, amarela, parda, indígena e ignorada.
- **Local de ocorrência do evento:** variável relacionada ao registro do local do óbito (hospital, outro estabelecimento de saúde, domicílio, via pública, outros e ignorado).

- **Necessidade de assistência médica:** o dado se refere se houve ou não assistência do indivíduo no serviço de saúde antes do óbito.
- **Circunstância do óbito:** corresponde as condições do óbito, se relacionado a acidente, suicídio, homicídio ou se a circunstância é ignorada.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados foi realizada no *software* R (4.0.2). As variáveis na análise descritiva foram apresentadas em termos de média e desvio padrão, para variáveis com distribuição normal; mediana e intervalo interquartil para variáveis sem distribuição não normal; e em termos de frequências absoluta e relativa para variáveis categóricas. A frequência de intoxicações por medicamentos foi calculada dividindo o número de óbitos registrados pelo número total de óbitos entre 2015 e 2019. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis.

Os dados foram explorados de modo a obter as seguintes informações de intoxicações por medicamentos: idade, sexo e ano de declaração de óbito, código CID-10, raça/cor, local de ocorrência do evento, necessidade de assistência médica e circunstância do óbito. A taxa de óbitos em crianças com idade ≤ 12 anos de idade por ano devido à intoxicação medicamentosa foi calculada. A taxa foi obtida dividindo o número de óbitos no ano pela população estimada do ano, segundo as tabelas de estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e multiplicando o resultado por 10 milhões de habitantes.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados da pesquisa são de domínio público e não há identificação de indivíduos no banco de dados, uma vez que o DATASUS disponibiliza os dados de forma anônima. Assim, há dispensa da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

5 RESULTADOS

No banco de dados do SIM, foram encontrados no total 123 óbitos em crianças com idade ≤ 12 anos por intoxicação em medicamentos no Brasil entre 2015 e 2019. Nos cinco anos de análise a média de casos por ano foi de 24,60 óbitos (DP: 3,91). Óbitos em crianças com idade ≤ 12 anos correspondeu a 1,10% de todos os óbitos devido a intoxicações por medicamentos no período de análise. A taxa de óbitos em crianças com idade ≤ 12 anos, no Brasil, variou entre 4,66 óbitos por cada 10 milhões de habitantes (2016) e 7,07 óbitos por cada 10 milhões de habitantes (2019).

A média de idade das crianças que morreram por intoxicação foi de 3,87 (DP: 4,04). A Tabela 1 descreve as características dos casos registrados no SIM. Os anos de 2017, 2018 e 2019 registraram número idêntico de casos ($n=27$, a cada ano). Em relação ao sexo dos indivíduos que vieram a óbito por intoxicação medicamentosa, àqueles do sexo feminino apresentaram quantidade ligeiramente maior de frequência de casos ($n=63$; 51,22%).

Em relação ao local de ocorrência da intoxicação, a principal categoria registrada foi a hospitalar ($n=106$; 86,18%). Para a variável necessidade de assistência médica, houve registro em 72 casos (58,54%), ressaltando que essa informação não estava presente em 36,58% dos registros. A circunstância do óbito só foi registrada em 39 dos casos analisados, sendo ignorada em 68,29% ($n=84$) dos registros.

Na avaliação dos óbitos segundo faixas etárias, 36 (29,27%) ocorreram em < 1 ano de idade, 58 (47,15%) em crianças com idade ≥ 1 e < 7 anos; e 29 (23,58%) em ≥ 7 anos. Em relação à circunstância do óbito por faixa etária, seis casos foram registrados como acidente em < 1 ano; 19 casos em ≥ 1 e < 7 anos e; sete casos em ≥ 7 anos. Suicídio foi registrado apenas na categoria das crianças com idade ≥ 7 anos com o total de sete óbitos.

No que tange à distribuição dos óbitos pelas unidades federativas brasileiras, 23 UF registraram ao menos um óbito por intoxicação medicamentosa em ≤ 12 anos de idade no período estudado (Amapá, Paraíba, Rio Grande no Norte e Roraima não reportaram casos com os códigos da CID-10 de interesse). São Paulo registrou 39 óbitos, totalizando 30,71% de todos os casos. As quatro outras UF com maior número de casos foram Rio de Janeiro ($n=14$; 11,38%), Bahia ($n=8$; 6,50%), Minas Gerais ($n=7$; 5,69%) e Pará ($n=6$; 4,88%). Todas as outras UF registraram cinco ou menos casos de óbito.

Tabela 1. Caracterização de óbitos por intoxicações de medicamentos no Brasil em crianças com menos de doze anos.

Características	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)
Sexo		
Masculino	60	48,78
Feminino	63	51,22
Raça/Cor		
Branca	50	40,65
Preta	6	4,88
Amarela	0	0
Parda	61	49,59
Indígena	2	1,63
Ignorado/Não Informado	4	3,25
Ano de Ocorrência do Óbito		
2015	24	19,51
2016	18	14,64
2017	27	21,95
2018	27	21,95
2019	27	21,95
Local de Ocorrência do Evento		
Hospital	106	86,18
Outro Estabelecimento de Saúde	7	5,69
Domicílio	6	4,88
Via Pública	3	2,44
Outros/Ignorado/Não Informado	1	0,81
Necessidade de Assistência Médica		
Com assistência	72	58,54
Sem assistência	6	4,88
Ignorado/Não Informado	45	36,58
Circunstância do Óbito		
Acidente	32	26,02
Suicídio	7	5,69
Ignorado/Outros	84	68,29

Na análise dos principais códigos da CID-10 que apareceram no registro da causa básica ou causas que contribuíram para o óbito, códigos do capítulo XIX (lesões, envenenamentos e outras consequências de causas externas) aparecem 94 vezes e códigos do capítulo XX (causas externas de morbidade e mortalidade) tiveram 123 registros. Os cinco principais códigos da CID-10 reportados como relacionados a óbitos foram: T45.1 - intoxicação por antineoplásicos e imunossupressores (n=39), Y14.0 - intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada (em residência) (n=16), X44.0 - intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas (em residência) (n=15), T50.9 - intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas (n=13) e X41.0 - intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte (em residência) (n=10). Todos os demais

códigos apareceram menos de 10 vezes nos registros. A Tabela 2 descreve a distribuição dos códigos da CID-10 estudados, que foram encontrados nos registros do SIM.

Na análise por faixa etária, para os >1 ano de idade o código mais frequente foi T50.9 - intoxicação por outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas (n=10). E para as outras duas faixas etárias (≥ 1 e < 7 e ≥ 7 e ≤ 12) o código mais frequente foi T45.1 - intoxicação por antineoplásicos e imunossuppressores (n=26 e n=10, respectivamente). Códigos relacionados à intoxicação intencional (X61.0, X61.6, X61.9, X62.8, X64.0 e X64.9) foram identificados na faixa etária ≥ 7 e ≤ 12 anos (n=20). Códigos de causa externa referentes à intoxicação acidental por substâncias não especificadas (X44) foram comuns em crianças da faixa etária ≥ 1 e < 7 (n=20).

Além dos códigos que indicam intoxicações, estão presentes nos registros outros códigos CID-10 em paralelo. Nos indivíduos menores de um ano, os principais códigos encontrados foram P96.8 - outras afecções especificadas originadas no período perinatal (n=6) e A419 - septicemia não especificada (n=6). Em crianças com idade ≥ 1 e < 7 os códigos mais frequentes associados foram C91.0 - leucemia linfoblástica aguda (n=19) e A41.9 - septicemia não especificada (n=16). Na faixa etária ≥ 7 e ≤ 12 anos os dois códigos mais prevalentes R99 - outras causas mal definidas e as não especificadas de mortalidade (n=6) e A419 - septicemia não especificada (n=6).

Tabela 2. Descrição dos códigos da CID-10 relacionados às intoxicações encontrados nos 123 óbitos registrados no SIM.

Código da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)	Faixa etária		
	< 1	≥ 1 e < 7	≥ 7 e ≤ 12
Códigos Capítulo XIX: intoxicação por:			
T36.0 – Penicilinas	1	-	-
T36.9 - Antibióticos sistêmicos, não especificados	2	-	-
T37.2 - Antimaláricos e drogas que atuam sobre outros protozoários do sangue	1	-	-
T37.9 - Agentes antiinfeciosos e antiparasitários sistêmicos, não especificados	-	1	-
T39.1 - Derivados do 4-aminofenol	1	-	-
T39.2 - Derivados pirazolônicos	-	2	-
T39.8 - Outros analgésicos não opiáceos e antipiréticos, não classificados em outra parte	1	-	1
T40.6 - Outros narcóticos e os não especificados	1	-	-
T41.4 - Anestésicos não especificados	-	1	-
T42.0 - Derivados da hidantoína	-	1	-

Continua

T42.1 – Iminostilbenos	-	-	1
T42.3 – Barbitúricos	1	-	-
T42.4 – Benzodiazepínicos	-	2	3
T42.6 - Outras drogas antiepilépticas e sedativos-hipnóticos	-	1	1
T42.7 - Drogas antiepilépticos, sedativos-hipnóticos, não especificados	-	-	1
T43.0 - Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	1	-	-
T43.2 - Outros antidepressivos e os não especificados	-	1	1
T43.6 - Psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência	-	-	1
T44.3 - Outros parassimpaticolíticos e espasmolíticos, não classificados em outra parte	1	-	-
T44.7 - Agonistas beta-adrenorreceptores, não classificados em outra parte	1	-	-
T45.0 - Drogas antialérgicas e antieméticas	-	2	-
T45.1 - Drogas antineoplásicas e imunossupressoras	3	26	10
T45.5 – Anticoagulantes	2	1	-
T45.7 - Antagonistas de anticoagulantes, vitamina K e de outros fatores de coagulação	-	1	-
T46.X - substância que atua primariamente sobre o aparelho circulatório	1	-	-
T46.0 - Glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante	1	-	-
T46.1 - Bloqueadores dos canais de cálcio	-	1	-
T47.4 - Outros laxativos	1	-	-
T47.7 – Eméticos	-	1	-
T47.9 - Substância não especificada que atua primariamente sobre o aparelho gastrointestinal	-	1	-
T50.1 - Diuréticos de alça	-	1	-
T50.9 - Outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	10	2	1
Códigos Capítulo XX: Envenenamento/intoxicação:			
X40.0 - acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos – residência	2	2	3
X40.9 - acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - local não especificado	-	1	-
X41.0 - acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte – residência	-	10	-
X41.4 - acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte – rua ou estrada	-	-	1
X42.0 - acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte – residência	-	6	-
X42.4 - acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte – rua ou residência	-	-	3
X42.9 - acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - local não especificado	2	-	4
X43.9 - acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - local não especificado	-	2	-
X44.0 - acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas – residência	4	8	3

Continua

X44.2 - acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	-	2	-
X44.8 - acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - outros locais especificados	-	2	-
X44.9 - acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - local não especificado	1	8	-
X61.0 - auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte – residência	-	-	7
X61.6 - auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - áreas industriais e em construção	-	-	3
X61.9 - auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado	-	-	3
X62.8 - auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - outros locais especificados	-	-	3
X64.0 - auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas – residência	-	-	2
X64.9 - auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - local não especificado	-	-	2
Y10.0 - envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada – residência	-	3	-
Y11.0 - envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada – residência	2	-	3
Y11.9 - envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	-	2	-
Y12.9 - envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	3	-	-
Y13.1 - envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - habitação coletiva	3	-	-
Y13.9 - envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada	-	-	1
Y14.0 - envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada – residência	5	9	2
Y14.4 - envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - rua e estrada	-	3	-
Y14.9 - envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - local não especificado	-	3	-

6 DISCUSSÃO

Os dados extraídos do SIM, utilizando os códigos da CID-10 para intoxicação por medicamento, possibilitaram identificar um total de 123 óbitos em crianças com idade ≤ 12 no Brasil entre 2015 e 2019. Neste período de cinco anos o número de óbitos variou entre 18 e 27 óbitos ao ano. O Sistema Nacional de Informações Tóxico - Farmacológicas (SINITOX) registrou número menor de casos de óbito por ano do que o encontrado no presente estudo. No SINITOX, em 2015 foram registrados três óbitos (um em menores de 1 ano e dois em crianças entre 1 e 4 anos); em 2016 dois óbitos em menores de um ano e; em 2017 (último ano com registro disponível) um óbito em indivíduos com idade entre 10 e 14 anos (SINITOX, 2020).

A diferença entre o número de óbitos encontrado no SIM e no registro do SINITOX pode ser explicada por alguns fatores. Os dados do SIM têm origem na declaração de óbito, documento de abrangência nacional, que é assinado por um médico que atesta o óbito e inclui as causas que levaram ou contribuíram para a morte do indivíduo (DATASUS, 2021). Já a informação que alimenta o SINITOX é originada da comunicação por parte dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATs) e o próprio SINITOX relata diminuição da participação dos CIATs na alimentação dos dados do sistema nos últimos anos (SINITOX, 2020).

Estudo norte-americano que avaliou óbito em adolescentes (10 a 19 anos) por um período de 16 anos identificou 3.468 casos (média de 216,75 óbitos por ano), sendo 42,82% dos registros caracterizados como acidental e 57,18% como intencional (SHEPHERD; KLEIN-SCHWARTZ, 1998). Estudo realizado no México por um período de 16 anos identificou 2.009 óbitos (média de 125,5 óbitos por ano) em crianças menores de 15 anos considerando apenas intoxicações acidentais (HIJAR *et al.*, 1998). Já um estudo que avaliou óbitos em menores de 10 anos na Finlândia em um período de 33 anos reportou 393 intoxicações por medicamentos (11,9 casos por ano) (45 homicídios, 12 intoxicações de causa indeterminada e 336 intoxicações acidentais) (FLANAGAN; ROONEY; GRIFFITHS, 2005).

As diferenças encontradas entre os números de óbitos por ano nos estudos podem ser explicadas por alguns fatores. Um desses fatores se refere aos códigos da CID utilizados, que variam de estudo para estudo. No nosso trabalho, nós utilizamos tanto os códigos da CID-10 de intoxicação (capítulo XIX) quanto de causa externa (capítulo XX). Hajar e colaboradores, por exemplo, utilizaram os códigos da ICD-9 (versão da CID anterior à utilizada atualmente) e incluíram apenas os códigos de causa externa (códigos E) (HIJAR *et al.*, 1998). Já Flanagan e colaboradores incluíram para a sua análise os códigos da CID-9, mas utilizaram os códigos de

intoxicação - 960-989, que em termos gerais correspondem aos códigos do capítulo XIX da CID-10 (T36-T50), não sendo possível identificar a intenção da intoxicação (FLANAGAN; ROONEY; GRIFFITHS, 2005).

Os óbitos relacionados a intoxicações por medicamentos foram mais frequentes em crianças do sexo feminino no nosso estudo. Estudo realizado no Brasil em crianças menores de cinco anos em um período de 10 anos (2003-2012) utilizando o banco de dados de hospitalização, mostrou que para o desfecho internação houve predomínio de óbitos no sexo masculino (MAIOR; OSORIO-DE-CASTRO; ANDRADE, 2020). Outro estudo brasileiro que também utilizou os dados do SIM para investigar intoxicações e RAM em um período entre 2000 e 2014 (série histórica de 15 anos), mas levando em consideração todas as idades, relatou maior número de óbitos e taxa de óbitos em indivíduos do sexo masculino (SANTOS; BOING, 2018).

O maior número de casos de intoxicações por medicamentos foi identificado em crianças na faixa etária entre 1 e 7 anos de idade. Segundo o que foi observado em outro estudo, as crianças menores de cinco anos possuem um maior risco de intoxicar-se acidentalmente, por conta da fase de desenvolvimento. Essa fase é conhecida pelas crianças levarem todos os objetos do seu alcance a boca não apresentando discernimento para compreender em quais situações existe perigo. Além disso, nessa idade as crianças já são capazes de abrir embalagens, alcançar armários e gavetas, ou seja, locais em que a família armazena os medicamentos não tendo o discernimento de entender em quais situações haveria perigo, e tendo maior tendência para imitar e repetir comportamentos (TAVARES *et al*, 2013).

No nosso estudo, cerca de 68% dos registros atestaram circunstância ignorada de óbito. A distinção entre as diferentes circunstâncias envolvidas nos óbitos relacionados a medicamentos é importante. A identificação correta da circunstância pode ser difícil, mas é uma preocupação quando se fala em estratégias de prevenção. Um caso só será classificado como intoxicação intencional se houver uma conclusão no atestado de óbito. De modo geral, a utilização da categoria intenção não determinada é comum entre os codificadores nos diferentes países (SKJERDAL; ANDREW; GJERTSEN, 2016).

Nós identificamos casos registrados de óbito como suicídio em crianças na faixa etária entre 7 e 12 anos de idade. Segundo Shepherd e colaboradores, as intoxicações representaram 7,2% dos suicídios nas faixas etárias de 10 a 14 anos e 13,0% nas faixas etárias de 15 a 19 anos, e os adolescentes que tiveram maior risco de suicídio foram da raça branca e do sexo masculino (totalizando 72,2% suicídios) (SHEPHERD; KLEIN-SCHWARTZ, 1998). Apesar de a faixa etária entre 7 e 12 anos ainda representar indivíduos muito jovens, os guias destinados à saúde

mental do Ministério da Saúde (MS) iniciam-se para indivíduos a partir de 11 anos de idade. Dados do SIM divulgados pelo boletim epidemiológico do MS permitiram calcular a taxa de mortalidade por suicídio no Brasil, independente do meio utilizado, e registrou 1,7 tentativas de suicídios para cada 100.000 habitantes na faixa etária de 5 a 19 anos entre 2011 e 2015. Nesse mesmo documento do MS, óbitos por suicídio foram identificados a partir de cinco anos de idade (BRASIL, 2017).

Quanto ao quantitativo de óbitos, entre 2015 e 2019, pelas Unidades Federativas brasileiras, São Paulo registrou 30,71% de todos os casos e o estado do Rio de Janeiro apresentou o segundo maior número de casos registrados (11,38%). São Paulo e Rio de Janeiro estão entre as três UF brasileiras com maior número populacional, segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2019 (IBGE, 2019). Esse fator pode ser uma das explicações para esse maior registro de casos. Além disso, diferenças regionais na interpretação e na codificação podem influenciar os registros.

O código da CID-10 com maior número de casos associado ao óbito foi T45.1 - intoxicação por antineoplásicos e imunossupressores (n=39). Em outros estudos, não se obteve a maior proporção de óbitos em crianças por intoxicação relacionada a antineoplásicos e imunossupressores (T45.1). Segundo estudo conduzido no Reino Unido, o código da CID-10 com maior incidência de óbitos em crianças (n=16) foi T40.3, que se refere a metadona. Apenas dois outros códigos da CID-10 foram responsáveis por mais de um óbito, T43.0 (intoxicação por antidepressivos tricíclicos), responsável por três mortes e T40.1 (intoxicação por heroína), responsável por duas mortes (ANDERSON, *et al.*, 2016).

No estudo do Song e colaboradores, realizado com a população adulta, foi encontrada elevada proporção de óbitos por intoxicação relacionados aos códigos T50 diuréticos e outras drogas não especificadas, medicamentos e substâncias biológicas (n=632), e T42 - medicamentos antiepilépticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos (n=408). Quanto à incidência de códigos T45, principalmente agentes sistêmicos e hematológicos, foram registrados 50 casos, ou seja, com quantitativo baixo comparado com os outros códigos da CID citados nesse estudo (SONG; CHIN; CONE, 2009).

Os antineoplásicos são medicamentos reconhecidos por seu potencial fato de causar eventos adversos, incluindo intoxicação, devido por exemplo ao índice terapêutico estreito. Estudo norte americano, que avaliou hospitalizações relacionadas a medicamentos, descreveu aumento no número de casos de eventos adversos relacionados a medicamentos em uma análise de cinco anos (POUDEL *et al.*, 2017). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2018, foram registrados 12.500 novos casos de câncer infantil, e 2.704 mortes,

representando aumento nas taxas de incidência de câncer e, conseqüentemente, maiores números de crianças em tratamento. O câncer, hoje, tem características de doença crônica, apesar de ter menores períodos de latência, cresce rapidamente e são mais invasivos em pacientes pediátricos (INCA, 2019).

No intuito de identificar, prevenir e tratar efeitos adversos a medicamentos ressalta-se a importância da avaliação da prescrição de medicamentos antineoplásicos observando se os medicamentos prescritos estão de acordo com a dose, via de administração e contraindicações. Com isso, tem-se um cuidado seguro e humanizado para criança e sua família (CARVALHO, *et al*, 2016.).

O segundo código da CID-10 mais frequente no nosso estudo foi relacionado a intoxicação de intenção não determinada ocorrida em casa e o terceiro foi intoxicação acidental em casa, ambos por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas. Segundo dados do Ministério da Saúde, a maioria (88,9% no sexo feminino e 82% no sexo masculino) das tentativas de suicídio notificadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) acontecem em casa, independente do meio utilizado (BRASIL, 2017).

Algumas barreiras podem ser consideradas como as relacionadas à formulação de políticas relacionadas a intoxicações por medicamentos, quando se considera a CID-10 como fonte de informação. Uma delas se refere à indisponibilidade de se determinar o medicamento específico envolvido no óbito (RHUM, 2016). Além disso, muitos dos registros utilizam códigos da CID-10 para os quais não é possível identificar a classe do medicamento. Como mostrado no nosso estudo, dentre os três principais códigos encontrados, dois se referiram a exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas.

Destaca-se também o código da CID-10 A419, referente a septicemia não especificada, como um dos códigos mais frequentes em conjunto como códigos de intoxicação. A septicemia é um processo infeccioso generalizado. Diversas injúrias celulares podem ocasionar sepse, incluindo uma intoxicação. Neste caso, a intoxicação causa um distúrbio hidroeletrólítico, com um aumento da pressão oncótica, um aumento de leucócitos pelo dano celular e pode ocorrer um depósito de neutrófilos polimorfonucleares, um aumento de bastonetes, caracterizando um processo infeccioso e neste caso, há a lise tecidual provocando a liberação de toxinas que pode levar a um quadro de septicemia (GUYTON; HALL, 2017).

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o estudo avaliou retrospectivamente uma base de dados referente a óbitos ocorridos no Brasil e, assim, a qualidade resultados está relacionada à acurácia dos dados e dos detalhes das características das intoxicações presentes nos registros. Além disso, a própria codificação dos óbitos com a CID-10 pode ser enviesada pelas informações contidas nas declarações de óbitos e pelas variações nas classificações pelos diferentes codificadores da informação. Os dados estão sujeitos a codificação incorreta, variação na forma de codificar dos diferentes indivíduos e erros humanos. Segundo, há uma dificuldade de comparar os dados entre os estudos devido à metodologia empregada, bem como a especificidade da faixa etária estudada. Ainda no sentido a comparação, esta pode ser influenciada pelos tipos de códigos da CID-10 para serem incluídos na seleção dos casos, que variam de estudo para estudo.

7 CONCLUSÃO

A utilização do banco de dados do SIM possibilitou quantificar os óbitos causados por intoxicações medicamentosas em crianças e identificar características das circunstâncias envolvidas. A frequência de óbitos por intoxicações por medicamentos registrada no Brasil em um período de cinco anos tenta a estabilidade. O local de ocorrência do óbito com maior número de registros foi unidade hospitalar e a circunstância relacionada ao óbito foi desconhecida/ignorada na maioria dos casos. Registros de óbitos com códigos da CID-10 indicando óbito por intoxicação intencional foram identificados na faixa etária de ≤ 7 e ≤ 12 anos de idade. Código da CID-10 referente a intoxicação por antineoplásicos foi o mais frequente. Assim, o uso do SIM na vigilância das intoxicações medicamentosas em crianças tende a indicar ações a serem tomadas em termos de políticas de saúde e educação, tanto dos profissionais de saúde quanto da população para se desenvolver uma cultura de segurança no que tange às intoxicações para prevenir a ocorrência desses óbitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, M. *et al.* Severe and fatal pharmaceutical poisoning in young children in the UK. **Archives of disease in childhood**, v. 101, n. 7, p. 653-656, 2016.

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ). **Adverse events**. Disponível em: <https://search.ahrq.gov/search?q=event+adverse>. Acesso em: 9/05/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Suicídio. Saber, agir e prevenir. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 30. 2017.

BARRETO, M. L. Papel da epidemiologia no desenvolvimento do Sistema Único de Saúde no Brasil: histórico, fundamentos e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, p. 4-17, 2002.

BATCHELOR, H. K.; MARRIOTT, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 395-404, 2015.

BELLIS, J. R. *et al.* Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 3, p. 545-553, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. **Farmacovigilância**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>. Acesso em: 14 out. 2021.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. Resolução Nº 4, de 10 de Fevereiro de 2009. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html. Acesso em: 9 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Lei Nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Publicado no D.O.U.** de 24.9.1976, pág. 12647.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. Brasília, DF. 2014. 100p.

CARVALHO, A. F. Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação por medicamentos registrados. **Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal entre 2011 e 2016**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília. 2017. 64f.

CARVALHO, R. C. C. **Avaliação da prescrição médica na pediatria de um hospital oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um guia farmacoterapêutico para promoção do uso racional de antineoplásicos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2016. 134f.

DATASUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>. Acesso em: 9 mai. 2021.

DESAI, C. Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 48, n. 2, p. 224, 2016.

EUDRAVIGILANCE. European Medicines Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp. Acesso em: 08 mai. 2021.

FEARN, V. Deaths related to drug poisoning in England and Wales, 2016 registrations. **ONS Stat Bull**, 2016.

FEUSER, P. E. Perfil das intoxicações medicamentosas no estado de Santa Catarina. **Revista de Saúde Pública Santa Catarina**, v. 6, n. 2, p. 23-33, 2013.

FLANAGAN, R. J.; ROONEY, C.; GRIFFITHS, C. Fatal poisoning in childhood, England & Wales 1968–2000. **Forensic science international**, v. 148, n. 2-3, p. 121-129, 2005.

FORNASIER, G. *et al.* An historical overview over Pharmacovigilance. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 744-747, 2018.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 13^o ed. ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2017.

GUMMIN, D. D. *et al.* 2019 Annual report of the American Association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 37th annual report. **Clinical Toxicology**, v. 58, n. 12, p. 1360-1541, 2020.

HÍJAR, M. *et al.* Mortalidad por envenenamiento en niños. **Salud pública de México**, v. 40, p. 347-353, 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Observatório da Criança e do Adolescente**. São Paulo: IBGE, 2013. Disponível em: <https://observatoriocrianca.org.br/cenario-infancia/temas/populacao/1048-populacao-estimada-pelo-ibge-segundo-faixas-etarias>. Acesso em: 10 out. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Safe and effective medicines for children: Pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act.** Washington, DC: The National Academies Press. 2012

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). In: **INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER** (Brasil). 2019. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br>. Acesso em: 10 out. 2021.

LIBERATO, E. *et al.* **Fármacos em crianças.** In: Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. (Org.). **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2008.**

LIMA, E. C. *et al.* Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, v. 95, p. 682-688, 2019.

MAIOR, M. C. L. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; ANDRADE, C. L. T. Demografia, óbitos e indicadores de agravamento nas internações por intoxicações medicamentosas entre menores de 5 anos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, 2020.

MORADI, M.; GHAEMI, K.; MEHRPOUR, O. A hospital base epidemiology and pattern of acute adult poisoning across Iran: a systematic review. **Electronic Physician**, v. 8, n. 9, p. 2860, 2016.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 24, p. 603-622, 2017.

MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3041-3054, 2018.

MOTA, D. M. *et al.* Perfil de mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 61-70.

MOWRY, J. B. *et al.* 2014 annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 32nd annual report. **Clinical Toxicology**, v. 53, n. 10, p. 962-1147, 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety.** 2009. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/09/17/default-calendar/world-patient-safety-day-2021>. Acesso em: 20 abr. 2021.

POUDEL, D. R. *et al.* Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, p. 635-641, 2017.

REIS, C. T.; MARTINS, M.; LAGUARDIA, J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura. **Ciência & saúde coletiva**, v. 18, p. 2029-2036, 2013.

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance. **Lancet (British edition)**, v. 351, n. 9110, p. 1200-1201, 1998.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, p. 237-263, 1998.

RUHM, C. J. Drug poisoning deaths in the United States, 1999–2012: a statistical adjustment analysis. **Population health metrics**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2016.

SANTOS, G. A. S.; BOING, A. C. Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

SHEPHERD, G.; KLEIN-SCHWARTZ, W. Accidental and suicidal adolescent poisoning deaths in the United States, 1979-1994. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 152, n. 12, p. 1181-1185, 1998.

SINITOX. **Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas**. 2020 Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SIMÕES, M. V. V. *et al.* Cuidados farmacêuticos na adesão da terapia medicamentosa oral em pacientes onco-pediátricos. **Pubsaúde**, v. 8, p. 1-8, 2020.

SONG, K. J.; SHIN, S. D.; CONE, D. C. Socioeconomic status and severity-based incidence of poisoning: a nationwide cohort study. **Clinical Toxicology**, v. 47, n. 8, p. 818-826, 2009.

TANGIISURAN, B. *et al.* Evaluation of types of poisoning exposure calls managed by the Malaysia National Poison Centre (2006–2015): a retrospective review. **BMJ Open**, v. 8, n. 12, p. e024162, 2018.

TAVARES, É. O. *et al.* Fatores associados à intoxicação infantil. **Escola Anna Nery**, v. 17, p. 31-37, 2013.

WIMMER, S.; NEUBERT, A.; RASCHER, W. The safety of drug therapy in children. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 46, p. 781, 2015.

WIGEN SKJERDAL, J.; ANDREW, E.; GJERTSEN, F. Deaths by poisoning in Norway 2003–2012. **Clinical Toxicology**, v. 54, n. 6, p. 495-500, 2016.

WITTICH, C. M.; BURKLE, C. M.; LANIER, W. L. Medication errors: an overview for clinicians. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2014. p. 1116-1125.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) *et al.* Collaborating centre for drug statistics methodology. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment**, v. 3, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Organization. **Uppsala Monitoring Centre**. Sweden, 2005. Disponível em: <https://www.who-umc.org/>. Acesso em: 15 abri. 2021.

WOOLF, A. D. The Haitian diethylene glycol poisoning tragedy: A dark wood revisited. **JAMA**, v. 279, n. 15, p. 1215-1216, 1998.

YU, K. H.; NATION, R. L.; DOOLEY, M. J. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? **BMJ Quality & Safety**, v. 14, n. 5, p. 358-363, 2005.

VAN DEN ANKER, J. *et al.* Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. S10-S25, 2018.

ZHANG, Y. *et al.* Acute poisoning in Shenyang, China: a retrospective and descriptive study from 2012 to 2016. **BMJ open**, v. 8, n. 8, p. e021881, 2018.

APÊNDICE A

CID-10 (capítulo XIX)	Descrição de Código	CID-10 (capítulo XIX)	Descrição de Código	CID-10 (capítulo XX)	Descrição de Código	CID-10 (capítulo XX)	Descrição de Código
T36	Intoxicação por antibióticos sistêmicos	T45.3	Enzimas, não classificadas em outra parte	X40	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos	Y12.8	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - outros locais especificados
T36.0	Penicilinas	T45.4	Ferro e seus compostos	X40.0	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos – residência	Y12.9	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado
T36.1	Cefalosporinas e outras betalactâmicos	T45.5	Anticoagulantes	X40.1	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - habitação coletiva	Y13	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada
T36.2	Grupo do cloranfenicol	T45.6	Drogas que afetam a fibrinólise	X40.2	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	Y13.0	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada – residência
T36.3	Macrolídeos	T45.7	Antagonistas de anticoagulantes, vitamina K e de outros fatores de coagulação	X40.3	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - área para prática de esporte e atletismo	Y13.1	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - habitação coletiva
T36.4	Tetraciclínas	T45.8	Outras substâncias primariamente sistêmicas e hematológicas	X40.4	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - rua e estrada	Y13.2	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - escolas, outras instituições e áreas da adm pública

T36.5	Aminoglicosídeos	T45.9	Substância essencialmente sistêmica e hematológica, não especificada	X40.5	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - áreas de comércio e de serviços	Y13.3	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - área para a prática de esporte e atletismo
T36.6	Rifamicinas	T46	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho circulatório	X40.6	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - áreas industriais e em construção	Y13.4	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - rua e estrada/
T36.7	Antibióticos antifúngicos administrados por via sistêmica	T46.0	Glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante	X40.7	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - fazenda	Y13.5	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - áreas de comércio e de serviços
T36.8	Outros antibióticos sistêmicos	T46.1	Bloqueadores dos canais de cálcio	X40.8	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - outros locais especificados	Y13.6	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - áreas industriais e em construção
T36.9	Antibióticos sistêmicos, não especificados	T46.2	Outras drogas antidrítimicas, não classificadas em outra parte	X40.9	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a analgésicos, antipiréticos e antireumáticos, não-opiáceos - local não especificado	Y13.7	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - fazenda
T37	Intoxicação por outras substâncias anti-infecciosas ou antiparasitárias sistêmicas	T46.3	Vasodilatadores coronarianos, não classificados em outra parte	X41	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte	Y13.8	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada - outros locais especificados
T37.0	Sulfonamida	T46.4	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	X41.0	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - residência	Y13.9	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo, intenção não determinada

T37.1	Drogas antimicobacterianas	T46.5	Outras drogas anti-hipertensivas não classificadas em outra parte	X41.1	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - habitação coletiva	Y14	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - local não especificado
T37.2	Antimaláricos e drogas que atuam sobre outros protozoários do sangue	T46.6	Drogas anti-hiperlipêmicas e antiarterioscleróticas	X41.2	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	Y14.0	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada – residência
T37.3	Outros medicamentos antiprotozoários	T46.7	Vasodilatadores periféricos	X41.3	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - área para prática de esporte e atletismo	Y14.1	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - habitação coletiva
T37.4	Anti-helmínticos	T46.8	Drogas antivaricosas, incluindo substâncias esclerosantes	X41.4	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - rua e estrada	Y14.2	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - escolas, outras instituições e áreas da adm pública
T37.5	Drogas antivirais	T46.9	Outras substâncias e as não especificadas que agem essencialmente sobre o aparelho circulatório	X41.5	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - áreas de comércio e de serviços	Y14.3	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - área para a prática de esporte e atletismo
T37.8	Outras agentes antiinfeciosos e antiparasitários especificados	T47	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho gastrointestinal	X41.6	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados	Y14.4	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - rua e estrada

					em outra parte - áreas industriais e em construção		
T37.9	Agentes anti-infecciosos a antiparasitários sistêmicos, não especificados	T47.0	Antagonistas dos receptores H2 da histamina	X41.7	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte – fazenda	Y14.5	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - áreas de comércio e de serviços
T38	Intoxicação por hormônios, seus substitutos sintéticos e seus antagonistas, não classificados em outra parte	T47.1	Outros antiácidos e drogas que inibem a secreção gástrica	X41.8	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - outros locais especificados	Y14.6	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - áreas industriais e em construção
T38.0	Glicocorticóides e análogos sintéticos	T47.2	Laxativos estimulantes	X41.9	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte - local não especificado	Y14.7	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada – fazenda
T38.1	Hormônios tireoidianos e seus derivados	T47.3	Laxativos salinos e osmóticos	X42	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte	Y14.8	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - outros locais especificados
T38.2	Medicamentos antitireoidianos	T47.4	Outros laxativos	X42.0	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte – residência	Y14.9	Envenenamento/intoxicação por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas, intenção não determinada - local não especificado
T38.3	Insulina e drogas hipoglicemiantes orais	T47.5	Digestivos	X42.1	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - habitação coletiva	X60	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos
T38.4	Anticoncepcionais orais	T47.6	Drogas antidiarreicas	X42.2	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a	X60.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos

					narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - escolas, outras instituições e áreas de adm pública		e anti-reumáticos, não-opiáceos - residência
T38.5	Outros estrógenos e progestógenos	T47.7	Eméticos	X42.3	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - área para prática de esporte e atletismo	X60.1	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - habitação coletiva
T38.6	Antigonadotrofinas, antiestrógenos, antiandrógenos, não classificados em outra parte	T47.8	Outras substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho gastrointestinal	X42.4	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - rua e estrada	X60.2	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - escolas, outras instituições e áreas de administração pública
T38.7	Andrógenos e anabolizantes congêneres	T47.9	Substância não especificada que atua primariamente sobre o aparelho gastrointestinal	X42.5	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - áreas de comércio e de serviços	X60.3	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - área para a prática de esportes e atletismo
T38.8	Outros hormônios e substitutos e os não especificados	T48	Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre os músculos lisos e esqueléticos e sobre o aparelho respiratória	X42.6	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - áreas industriais e em construção	X60.4	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - rua e estrada
T38.9	Outros antagonistas hormonais e os não especificados	T48.0	Drogas ocitócicas	X42.7	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - fazenda	X60.5	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - áreas de comércio e de serviços
T39	Intoxicação por analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos não-opiáceos	T48.1	Relaxantes musculares esqueléticos	X42.8	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte - outros locais especificados	X60.6	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - áreas industriais e em construção
T39.0	Salicilatos	T48.2	Outras substâncias e as não especificadas que atuam sobre os músculos	X42.9	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a narcóticos e psicodislépticos,	X60.7	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - fazenda

					não classificados em outra parte - local não especificado		
T39.1	Derivados do 4-aminofenol (Principalmente o acetaminofeno - paracetamol)	T48.3	Antitussígenos	X43	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo	X60.8	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - outros locais especificados
T39.2	Derivados pirazolônicos	T48.4	Expectorantes	X43.0	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo – residência	X60.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a analgésicos, antipiréticos e anti-reumáticos, não-opiáceos - local não especificado
T39.3	Outros anti-inflamatórios não-esteroides	T48.5	Drogas anti-resfriado	X43.1	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - habitação coletiva	X61	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte
T39.4	Antirreumáticos, não classificados em outra parte	T48.6	Antiasmáticos, não especificados em outra parte	X43.2	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	X61.0	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - residência
T39.8	Outros analgésicos não opiáceos e antipiréticos, não classificados em outra parte	T48.7	Outras substâncias e as não especificadas que atuam primariamente sobre o aparelho respiratório	X43.3	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - área para prática de esporte e atletismo	X61.1	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - habitação coletiva
T39.9	Analgésicos não-opiáceo, antipirético e antirreumático, não especificado	T49	Intoxicação por substâncias de uso tópico que atuam primariamente sobre a pele e as mucosas e por medicamentos utilizados em oftalmogia, otorrinolaringologia e odontologia	X43.4	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - rua e estrada	X61.2	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - escolas, outras instituições e áreas de administração pública
T40	Intoxicação por narcóticos e psicodislépticos	T49.0	Antifúngicos, antiinfeciosos e antiinflamatórios de uso	X43.5	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de	X61.3	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos,

			tópico, não classificados em outra parte		ação sobre o sistema nervoso autônomo - áreas de comércio e serviços		antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - área para a prática de esportes e atletismo
T40.2	Outros opiáceos (Codeína e morfina)	T49.1	Antipruriginosos	X43.6	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - áreas industriais e em construção	X61.4	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - rua e estrada
T40.3	Metadona	T49.2	Adstringentes e detergentes de uso local	X43.7	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo – fazenda	X61.5	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - áreas de comércio e de serviços
T40.4	Outros narcóticos sintéticos	T49.3	Emolientes, demulcentes e protetores	X43.8	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - outro local especificado	X61.6	Auto-intoxicação por exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - áreas industriais e em construção
T40.6	Outros narcóticos e os não especificados	T49.4	Ceratolíticos, caratoplásticos e outras drogas e preparados para o tratamento dos cabelos	X43.9	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - local não especificado	X61.7	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - fazenda
T41	Intoxicação por anestésicos e gases terapêuticos	T49.5	Drogas e preparações de uso oftalmológico	X44	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas	X61.8	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - outros locais especificados
T41.0	Anestésicos inalatórios	T49.6	Drogas e preparações de uso otorrinolaringológico	X44.0	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas – residência	X61.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a drogas anticonvulsivantes [antiepilépticos] sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos não classificados em outra parte - local não especificado
T41.1	Anestésicos intravenosos	T49.7	Drogas dentárias de uso tópico	X44.1	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras	X62	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e

					drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - habitação coletiva		psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte
T41.2	Outros anestésicos gerais e os não especificados	T49.8	Outras drogas de uso tópico	X44.2	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	X62.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - residência
T41.3	Anestésicos locais	T49.9	Preparado de uso tópico, não especificado	X44.3	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - área para a prática de esporte e atletismo	X62.1	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - habitação coletiva
T41.4	Anestésicos não especificados	T50	Intoxicação por diuréticos e outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	X44.4	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - rua e estrada	X62.2	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - escolas, outras instituições e áreas de administração pública
T41.5	Gases terapêuticos	T50.0	Mineralocorticóides e seus antagonistas	X44.5	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - áreas de comércio e de serviços	X62.3	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - área para a prática de esportes e atletismo
T42	Intoxicação por antiepilépticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos	T50.1	Diuréticos de alça	X44.6	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - áreas industriais e em construção	X62.4	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - rua e estrada
T42.0	Derivados da hidantoína	T50.2	Inibidores da anidrase carbônica, benzotiazidas e outros diuréticos	X44.7	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - fazenda	X62.5	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - áreas de comércio e de serviços

T42.1	Iminostilbenos	T50.3	Produtos que agem sobre o equilíbrio eletrolítico, calórico e hídrico	X44.8	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - outros locais especificados	X62.6	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - áreas industriais e em construção
T42.2	Succinimidas e oxazolidinadionas	T50.4	Drogas que agem sobre o metabolismo do ácido úrico	X44.9	Envenenamento/intoxicação acidental por exposição a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas não especificadas - local não especificado	X62.7	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - fazenda
T42.3	Barbitúricos	T50.5	Inibidores do apetite	Y10	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada	X62.8	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - outros locais especificados
T42.4	Benzodiazepínicos	T50.6	Antídotos e quelantes, não classificados em outra parte	Y10.0	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada – residência	X62.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos] não classificados em outra parte - local não especificado
T42.5	Antiepiléticos em associação, não classificados em outra parte	T50.7	Analépticos e antagonistas dos receptores de opiáceos	Y10.1	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - habitação coletiva	X63	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo
T42.6	Outras drogas antiepilépticas e sedativos-hipnóticos	T50.8	Agentes de diagnóstico	Y10.2	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - escolas, outras instituições e áreas de adm pública	X63.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - residência
T42.7	Drogas antiepiléticos, sedativos-hipnóticos, não especificados/	T50.9	Outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas	Y10.3	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - áreas para a prática de esporte e atletismo	X63.1	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - habitação coletiva

T42.8	Drogas antiparkinsonianos e outros depressores centrais do tônus muscular			Y10.4	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - rua e estrada	X63.2	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - escolas, outras instituições e áreas de administração pública
T43	Intoxicação por drogas psicotrópicas não classificadas em outra parte			Y10.5	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - áreas de comércio e de serviços	X63.3	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - área para a prática de esportes e atletismo
T43.0	Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos			Y10.6	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - áreas industriais e em construção	X63.4	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - rua e estrada
T43.1	Antidepressivos inibidores da monoaminoxidase			Y10.7	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - fazenda	X63.5	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - áreas de comércio e de serviços
T43.2	Outros antidepressivos e os não especificados			Y10.8	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - outros locais especificados	X63.6	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - áreas industriais e em construção
T43.3	Antipsicóticos e neurolépticos derivados da fenotiazina			Y10.9	Envenenamento/intoxicação por exposição a analgésicos, antipiréticos e anit-reumáticos não-opiáceos, intenção não determinada - local não especificado	X63.7	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - fazenda
T43.4	Neurolépticos do tipo butirofenona e tioxanteno			Y11	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificadas	X63.8	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - outros locais especificados

					em outra parte, intenção não determinada		
T43.5	Outros antipsicóticos e neurolépticos e os não especificados			Y11.0	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada – residência	X63.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras substâncias farmacológicas de ação sobre o sistema nervoso autônomo - local não especificado
T43.6	Psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência/			Y11.1	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - habitação coletiva	X64	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas
T43.8	Outras drogas psicotrópicas, não classificadas em outra parte			Y11.2	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - escolas, outras instituições e áreas da adm pública	X64.0	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - residência
T43.9	Droga psicotrópica, não especificada			Y11.3	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - área para a prática de esporte e atletismo	X64.1	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - habitação coletiva
T44	Intoxicação por drogas que afetam principalmente o sistema nervoso autônomo			Y11.4	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - rua e estrada	X64.2	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - escolas, outras instituições e áreas de administração pública

T44.0	Agentes anticolinesterase			Y11.5	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - áreas de comércio e de serviços	X64.3	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - área para a prática de esportes e atletismo
T44.1	Outros agentes parassimpaticomiméticos			Y11.6	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - áreas industriais e em construção	X64.4	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - rua e estrada
T44.2	Bloqueadores ganglionares, não classificados em outra parte/			Y11.7	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - fazenda	X64.5	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - áreas de comércio e de serviços
T44.3	Outros parassimpaticolíticos e espasmolíticos, não classificados em outra parte			Y11.8	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - outros locais especificados	X64.6	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - áreas industriais e em construção
T44.4	Agonistas principalmente alfa-adrenoreceptores, não classificados em outra parte			Y11.9	Envenenamento/intoxicação por exposição a anticonvulsivantes, sedativos, hipnóticos, antiparkinsonianos e psicotrópicos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - local não especificado	X64.7	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - fazenda

T44.5	Agonistas principalmente beta-adrenoreceptores, não classificados em outra parte			Y12	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada	X64.8	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - outros locais especificados
T44.6	Agonistas alfa-adrenoreceptores, não classificados em outra parte			Y12.0	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada – residência	X64.9	Auto-intoxicação por e exposição, intencional, a outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e às não especificadas - local não especificado
T44.7	Agonistas beta-adrenoreceptores, não classificados em outra parte			Y12.1	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - habitação coletiva		
T44.8	Bloqueadores neuronais adrenérgicos e de ação central, não classificados em outra parte			Y12.2	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - escolas, outras instituições e áreas da adm pública		
T44.9	Outras drogas que afetam principalmente o sistema nervoso autônomo e as não especificadas			Y12.3	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - área para a prática de esporte e atletismo		
T45	Intoxicação por substâncias de ação essencialmente sistêmica e substâncias hematológicas, não classificadas em outra parte			Y12.4	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - rua e estrada		
T45.0	Drogas antialérgicas e antieméticas			Y12.5	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não		

					classificados em outra parte, intenção não determinada - áreas do comércio e de serviços		
T45.1	Drogas antineoplásicas e imunossupressoras			Y12.6	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada - áreas industriais e em construção		
T45.2	Vitaminas, não classificadas em outra parte			Y12.7	Envenenamento/intoxicação por exposição a narcóticos e psicodislépticos, não classificados em outra parte, intenção não determinada – fazenda		