

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

Letícia Mariano LAGEMANN¹ , Julia Hiromi OKUYAMA¹ , Marcus Tolentino SILVA¹ 

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

Autor correspondente: Silva MT, marcusts@gmail.com

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

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

Resumo

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

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

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

Abstract

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

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



Introdução

Na década de 60 o paracetamol tornou-se um conhecido analgésico¹ não opiáceo mais consumido no Brasil e no mundo. Em doses recomendadas o medicamento é seguro e com poucos efeitos adversos se comparado ao ácido acetilsalicílico em crianças até idosos.² A possibilidade de aquisição sem prescrição médica, usualmente conhecida como *over-the-counter*, se reflete no seu maior consumo e, conseqüentemente, o aumento das intoxicações com o paracetamol. O consumo em altas doses resulta em efeitos adversos importantes como a falência hepática.³ Segundo estes estudos, os efeitos adversos diferenciam-se entre faixas etárias, intencionalidade e uso de substâncias isoladas ou compostas.

Relatórios provenientes de Centros de Informação Toxicológica indicam os medicamentos com destaque entre os agentes causadores de intoxicações humanas⁴ e o paracetamol aparece como protagonista em vários países.⁵ Os casos intencionais relacionam-se ao uso acima da posologia aprovada pelos órgãos regulatórios, usualmente em dose única e associada a outros medicamentos. As intoxicações não intencionais ocorrem em crianças e adultos e correspondem ao uso indevido, dosagem inadequada por um período prolongado. Relatos são impulsionados pela falta de conhecimento sobre o medicamento e prescrição inadequada.⁶

Os estudos de efeitos de interação medicamentosa do paracetamol com outros fármacos são de baixa qualidade, já que ensaios clínicos randomizados com esta finalidade são escassos.⁵ As possíveis interações ocorrem pelas alterações na farmacocinética do paracetamol, como modificação na absorção pelo retardo gástrico, ou competição da metabolização hepática pela via do citocromo P-450.⁷

No Brasil, o consumo crescente⁸ e o conhecimento de estimativas sobre intoxicações na população são imprescindíveis para elaboração de diretrizes políticas.⁹ Interações graves, resultantes de uma possível interferência no esvaziamento gástrico ou modificações nos parâmetros farmacocinéticos na presença de outros medicamentos, são pouco evidenciadas ou demonstradas em estudos robustos.⁵ Além das reações adversas clássicas a respeito dos riscos hepáticos do paracetamol, há necessidade de mais informações quanto ao malefício em uso associado com outros medicamentos e de forma prolongada.⁷ Iniciativas de saúde pública com o objetivo de prevenir as intoxicações intencionais por substâncias de fácil acesso são sugeridas por várias pesquisas com o objetivo de diminuir a tentativa de suicídio com o paracetamol.¹⁰

Este estudo teve como objetivo descrever as intoxicações por paracetamol associado a outros medicamentos e analisar os fatores associados às interações medicamentosas graves com paracetamol.

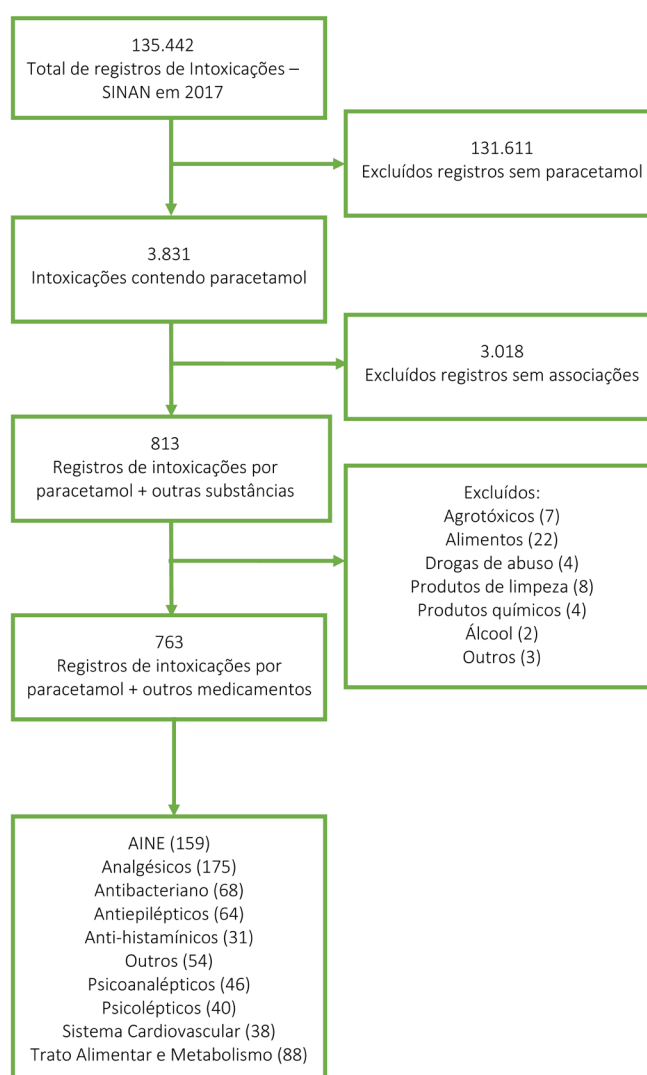
Métodos

Trata-se de um estudo transversal dos dados provenientes do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN). O SINAN foi implantado no Brasil na década de 90 e é alimentado com informações de investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória e a sua atualização é obrigatória desde 1998 nas esferas municipais, estaduais e federal.¹¹ Este sistema tem como objetivos além da coleta, a disseminação de dados gerados pelo

Sistema de Vigilância Epidemiológica e apoiar ao monitoramento de doenças de notificação compulsória.¹² Em 2010, foram incluídos os casos de intoxicações nesta lista, no intuito de mapear tais ocorrências no Brasil.¹³

Foram selecionados todos os casos registrados em 2017 das intoxicações por paracetamol, com exceção dos registros de associação com agrotóxicos, alimentos, álcool e drogas de abuso. Optou-se pelo ano de 2017 na época, pela disponibilidade de arquivo em formato *file transfer protocol* (FTP), de livre acesso. Os medicamentos relacionados às intoxicações juntamente ao paracetamol foram identificados, classificados e agrupados através do *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). A gravidade da interação foi analisada com o *Micromedex*[®], Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da seleção das intoxicações por paracetamol associado a outros medicamentos



Os casos foram caracterizados por faixa etária, definidas previamente para contemplarem um maior número de eventos n >10, (0-17; 18-36; 37+ anos), sexo (feminino; masculino), raça (branca; não-branca), grupo farmacológico (anti-inflamatório não esteroideal [AINEs]; analgésicos; antibacterianos; antiepilépticos;

anti-histamínicos; psicoanalépticos; psicolépticos; sistema cardiovascular; trato alimentar e metabolismo; outros), trimestre (1º; 2º; 3º e 4º), dia da semana (segunda a sexta; final de semana), tipo de interação (leve; moderada; grave), tentativa de suicídio (sim; não). Para caracterizar a região, optou-se por juntar as regiões norte/nordeste, sul/centro-oeste, pelo pequeno número de notificações ($n < 10$) (Norte/Nordeste; Sudeste; Sul/Centro-Oeste).

Potenciais diferenças entre os grupos (com ou sem interação medicamentosa grave) foram averiguadas pelo teste do qui-quadrado. Para investigação dos fatores associados às interações medicamentosas graves com as variáveis de interesse, calculou-se regressão de Poisson para estimar as razões de prevalência (RP) com intervalo de confiança à 95% (IC 95%). Procedeu-se teste de Wald para identificação das variáveis estatisticamente significativas. Com as variáveis estatisticamente significativas ($p < 0,05$) realizou-se análise ajustada e gráfico com as probabilidades de interações medicamentosas graves. Todos os cálculos foram executados no STATA 14.2 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

Resultados

Foram incluídos 763 registros de intoxicações por paracetamol e outros medicamentos na análise. A Tabela 1 apresenta as características das intoxicações envolvendo paracetamol com algum tipo de medicamento. Nota-se uma população jovem e feminina de predominância nas regiões Sul e Centro-oeste do País. Houve maior frequência no último trimestre (2,9 casos/dia) e nos dias comerciais (segunda à sexta, 2,3 casos/dia). Ocorreram 5,6 tentativas de suicídio para um caso accidental de intoxicação.

Tabela 1. Características da amostra estudada (Brasil, 2017)

Características	Total N= 763	Interações medicamentosas graves	Valor p
Região n (%)			
Norte/Nordeste	68 (8,9)	4 (5,9)	0,553
Sudeste	311 (40,8)	23 (7,4)	
Sul/Centro-oeste	384 (50,3)	35 (9,1)	
Faixa-etária (anos) n (%)			
0-17	257 (33,7)	16 (6,2)	0,021
18-36	406 (53,2)	31 (7,6)	
>37	100 (13,1)	15 (15,0)	
Sexo feminino² n (%)	542 (71,3)	49 (8,3)	0,757
Etnia³ n (%)			
Branca	433 (56,7)	40 (9,2)	0,344
Preta/Parda/Indígena	239 (31,3)	17 (7,1)	
Trimestre do ano n (%)			
Primeiro	160 (21,0)	16 (10,0)	0,727
Segundo	167 (21,9)	11 (6,6)	
Terceiro	192 (25,2)	15 (7,8)	
Quarto	244 (32,0)	20 (8,2)	
Período da semana n (%)			
Segunda a Sexta	596 (78,1)	51 (8,6)	0,410
Final de semana	167 (21,9)	11 (6,6)	
Não utilizou analgésico² n (%)	529 (69,3)	34 (6,4)	0,010
Não utilizado AINEs^{1,2} n (%)	559 (73,3)	29 (5,2)	<0,001
Tentativa de suicídio² n (%)	647 (84,8)	53 (8,2)	0,743

¹AINEs: Anti-inflamatórios não esteroidais. ²Variável dicotômica para a qual foi apresentada somente uma categoria. ³Há dados ignorados

Dos 763 registros analisados, a interação medicamentosa grave nos casos de intoxicação por paracetamol ocorreu em 8,1% (IC 95% 6,4 a 10,3) dos registros analisados. A Tabela 2 apresenta a análise das características estudadas na população com risco de interações medicamentosas graves. Estas interações aumentaram conforme a idade da população estudada e o consumo de analgésicos e de AINEs. Identificou-se que as interações medicamentosas graves ocorreram 2,56 vezes mais quando a associação envolveu analgésicos e 4,04 vezes na presença de AINEs.

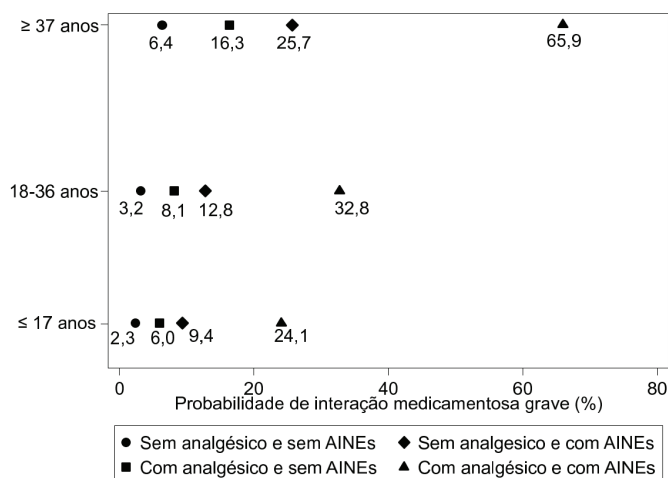
Tabela 2. Investigação dos fatores associados as interações medicamentosas graves nos casos de intoxicação por paracetamol no Brasil em 2017.

Características	RP bruta (IC 95%)	Valor p	RP ajustada (IC 95%)	Valor p
Região		0,414		
Norte/Nordeste	1,00			
Sudeste	1,65 (0,58-4,7)			
Sul/Centro-Oeste	1,87 (0,67-5,23)			
Faixa-etária (anos)		0,007		<0,001
0-17	1,00		1,00	
18-36	1,18 (0,67-2,05)		1,36 (0,74-2,48)	
37+	2,62 (1,41-4,88)		2,73 (1,35-5,54)	
Sexo		0,479		
Feminino	1,00			
Masculino	0,81 (0,46-1,44)			
Etnia		0,319		
Branca	1,00			
Preta/Parda/Indígena	0,77 (0,46-1,29)			
Trimestre do ano		0,790		
Primeiro	1,00			
Segundo	0,70 (0,34-1,43)			
Terceiro	0,91 (0,48-1,72)			
Quarto	0,90 (0,49-1,65)			
Período da semana		0,779		
Segunda a Sexta	1,00			
Final de semana	0,92 (0,53-1,6)			
Analgésico		0,017		<0,001
Não utilizado	1,00		1,00	
Utilizou	1,86 (1,13-3,07)		2,56 (1,52-4,3)	
AINEs¹		<0,001		<0,001
Não utilizado	1,00		1,00	
Utilizou	3,11 (1,89-5,13)		4,04 (2,41-6,78)	
Tentativa de suicídio		0,985		
Não	1,00			
Sim	1,01 (0,53-1,91)			

¹AINEs: Anti-inflamatórios não esteroidais.

A Figura 2 apresenta a probabilidade de casos de interação medicamentosa grave nas intoxicações por paracetamol em extratos de idade. Observa-se maior tendência de risco naqueles com mais de 37 anos e com associação de analgésico ou de AINEs. Ressalta-se também que esses fatores combinados (idade > 37 anos + analgésicos + AINEs) aumentam a probabilidade de se observar uma interação medicamentosa grave nas notificações de intoxicação por paracetamol.

Figura 2. Frequência de interação medicamentosa grave entre usuários de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais de acordo com a faixa etária



Discussão

Os nossos resultados principais indicam que a cada cem intoxicações por paracetamol registradas no SINAN em 2017, oito envolvem interações medicamentosas graves. Tais ocorrências aumentam conforme o consumo de analgésicos, AINE, aumento da idade e tentativas de suicídio.

Os nossos dados baseiam-se em registros de intoxicação, de abrangência nacional, obtidos a partir do SINAN. As notificações são disponíveis para os profissionais de saúde de forma obrigatória o que proporciona um volume maior de notificações se comparados com os obtidos pelos Centros de Intoxicação. Em contrapartida, os campos abertos e sem padronização permitem erros e, para uma correta interpretação, necessita-se de recodificação nos dados, caso a caso, para identificação dos princípios ativos e categorização por grupos farmacológicos. A falta de padronização nos campos abertos pode induzir falhas nos registros e vieses de informação, pontos que favorecem menor qualidade dos registros e a subnotificação, fato relatado em outras pesquisas.^{9,14-16} Sobre a quantidade de medicamentos associados ao paracetamol, essas limitações quanto à qualidade das informações restringe uma avaliação mais precisa de intoxicações por diferentes agentes tóxicos no país e dificulta o desenvolvimento de ações de controle preventivo e corretivos pelos órgãos regulatórios.

Identificamos uma relação importante de interação grave na presença de analgésicos e AINEs. As interações graves com o paracetamol com os analgésicos foram 2,56 vezes mais frequentes e na presença de AINEs foram 4,04 vezes. O paracetamol por se tratar de um medicamento de venda livre, é muito utilizado como analgésico nos casos de dores leves a moderadas e também como antipirético – principalmente em crianças e alguns casos em gestantes. Diante disso, o uso contínuo e exagerado se torna algo comum, por ser um medicamento de fácil acesso, com significativo número de apresentações comerciais e pouca informação sobre toxicidade – que pode ser aumentada ao se associar com outros medicamentos.^{17,18}

As intoxicações intencionais ou acidentais com analgésicos são consideradas uma grande preocupação de saúde pública. Embora os analgésicos de venda livre, com destaque ao paracetamol,

sejam usados com segurança por milhões de pessoas a cada ano, doses elevadas resultam em efeitos adversos, como a morte.¹⁹

Também identificamos uma relação entre as interações graves com o aumento da idade e tentativas de suicídio. Os resultados obtidos por esse estudo revelam que 8,1% dos casos analisados foram de interação medicamentosa grave com o paracetamol e a faixa-etária dos 18 a 36 anos foi a mais afetada. Evidências internacionais apontam que a população mais jovem é prevalente em casos de intoxicação por causas intencionais com o paracetamol.^{20,21} A tentativa de suicídio na população mais jovem pode ser uma resposta de um ato mais impulsivo facilitado pelo uso de medicamentos mais acessíveis.²² O uso no manejo de dor crônica pode explicar o uso concomitante de várias apresentações de analgésicos, principalmente na população mais idosa, propiciando o aumento do risco de intoxicação e interação.²³

As intoxicações intencionais, ou seja, aquelas motivadas por ideação suicida proporcionam um desafio adicional. Em tais cenários, avaliar a notificação e as causas que motivaram o ato é complexo e é difícil por existirem dificuldades ou impedimentos em obter tais informações e proporcionar uma interpretação dos fatos motivacionais. Por outro lado, o SINAN é considerado uma ferramenta simples quanto ao seu preenchimento, tem abrangência nacional, contribui para a democratização da informação e tem aceitabilidade favorável. Esses elementos favorecem sua adesão pelos profissionais da saúde o qual mostra-se ser eficiente no monitoramento de eventos adversos.^{24,25}

Quanto a generalização dos resultados, é possível iniciar uma discussão de implementação de medidas regulatórias para a retirada desses medicamentos do acesso livre dos consumidores, como por exemplo, remoção das prateleiras próximas ao caixa, redução da quantidade por embalagens ou blisters, colocação de alertas sobre dano hepático no rótulo e de dose máxima em texto nas embalagens do medicamento, tendem a reduzir o número de intoxicações e lesões associadas.^{3,26-28}

Nos EUA, metade dos casos de insuficiência hepática aguda associam-se ao uso do paracetamol.²² De acordo com um estudo de 2005, 63% das sobredoses não intencionais resultaram em insuficiência hepática. Por conta desses números, em 2011 a *Food and Drug Administration* recomendou limitar a quantidade de paracetamol em combinações com opiáceos em 325 mg por comprimido ou cápsula, com máximo até 650 mg para cada tomada.²⁹ No Brasil, os medicamentos representam o segundo agente causador de intoxicação humana e os analgésicos ocupam o segundo grupo terapêutico entre os agentes. De acordo com resultados de investigação quanto ao tipo de agentes causadores, ações educativas para grupos específicos da população são orientadas. O controle do paracetamol associado a opiáceos é intensificado por um novo sistema de controle que monitora de forma eletrônica as movimentações de medicamentos sob prescrição médica, dificultando o extravio e o uso indevido.

Conclusão

Trata-se uma primeira análise de informações obtidas rotineiramente em serviços de saúde de âmbito nacional, a qual priorizou as intoxicações de um medicamento de uso comum. Apesar das limitações intrínsecas deste tipo de informação, o presente estudo revela o potencial do uso do SINAN no monitoramento de eventos adversos. A cada cem relatos de

intoxicações por paracetamol associados a outros medicamentos, oito apresentam interações medicamentosas graves. Observou-se que estas ocorrências tendem a aumentar à medida que incluem consumo com analgésicos, AINEs, aumento da idade e tentativas de suicídio. Medidas para alertar quanto a eventos adversos hepáticos, restrição de dosagem e quantidade e acessibilidade ao paracetamol são estratégias importantes para reduzir a incidência de intoxicação

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

LML: Redação do artigo, análise e interpretação dos dados. JHHO: Projeto, análise e interpretação dos dados. MTS: Concepção, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, análise e interpretação de dados. Revisão do artigo e condução da pesquisa. Todos os autores realizaram as revisões e concordam com as informações do trabalho.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse em relação a este artigo.

Referências

1. Morse H. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1878;11(1):232-33.
2. Bentley E, Mackie IC. Trends in prescriptions of paracetamol for children. BMJ (Clinical research ed) 1995;311(7001):362. doi: 10.1136/bmj.311.7001.362 [published Online First: 1995/08/05]
3. Casey D, Geulayov G, Bale E, *et al.* Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. Journal of affective disorders 2020;276:699-706. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.091
4. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, *et al.* 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa) 2020;58(12):1360-541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219 [published Online First: 2020/12/12]
5. Chiew AL, Gluud C, Brok J, *et al.* Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. The Cochrane database of systematic reviews 2018;2:CD003328. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3 [published Online First: 2018/02/24]
6. Aquino DSd. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? Ciência & Saúde Coletiva 2008;13:733-36.
7. Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug interactions with paracetamol. American journal of therapeutics 2005;12(1):56-66. doi: 10.1097/00045391-200501000-00009 [published Online First: 2005/01/22]
8. BRASIL. ANVISA- Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2018. In: (CMED) CdRdMdM, ed. Brasília, 2019.
9. Magalhães AFA, Caldas ED. Underreporting of fatal poisonings in Brazil – A descriptive study using data from four information systems. Forensic science international 2018;287:136-41. doi: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.03.040
10. Kumpula EK, Lambie B, Quigley P, *et al.* Prescribers aware: a cross-sectional study from New Zealand emergency departments on the substances used in intentional self-poisoning and their sources. Journal of primary health care 2020;12(3):235-43. doi: 10.1071/hc20017 [published Online First: 2020/09/30]
11. BRASIL. SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação- Normas e Rotinas. In: Ministério da Saúde- Secretaria de Vigilância em Saúde DdVE, ed. Série A Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2007:68.
12. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instrução Normativa nº 2, de 22 de novembro de 2005. Regulamenta as atividades da vigilância epidemiológica com relação à coleta, fluxo e a periodicidade de envio de dados da notificação compulsória de doenças por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN. Brasília: Diário Oficial da União, 2005:46- 47.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2472, de 31 de agosto de 2010. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme disposto no Regulamento Sanitário Internacional 20052 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelecer fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde., 2010:50.
14. Magalhaes AFA, Caldas ED. Two health information systems to characterize poisoning in Brazil-a descriptive study. Journal of public health (Oxford, England) 2019;41(1):203-11. doi: 10.1093/pubmed/fdy008 [published Online First: 2018/03/07]
15. Medeiros MNC, Medeiros MC, Silva MBA. Acute anticholinesterase pesticide poisoning in Recife, Pernambuco State, Brazil, 2007-2010. Epidemiologia e Serviços de Saúde 2014;23(3):509-18.
16. Laguardia J, Domingues CMA, Carvalho C, *et al.* Sistema de informação de agravos de notificação em saúde (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. Epidemiologia e Serviços de Saúde 2004;13:135-46.
17. Freitas JAB, de França Fonteles MM, de Sousa Lima ME, *et al.* Medicamentos isentos de prescrição: perfil de consumo e os riscos tóxicos do paracetamol. Revinter 2017;10(3):134-54.
18. Pinto N, Araujo da Silva G, Santos E, *et al.* Atuação do profissional Farmacêutico frente ao uso de paracetamol como medicamento de venda livre. FACIDER Revista Científica 2015;7:1-20.
19. Hopkins AG, Spiller HA, Kistamgari S, *et al.* Suicide-related over-the-counter analgesic exposures reported to United States poison control centers, 2000-2018. Pharmacoepidemiology and drug safety 2020;29(9):1011-21. doi: 10.1002/pds.4997 [published Online First: 2020/07/28]
20. Spiller HA, Ackerman JP, Smith GA, *et al.* Suicide attempts by self-poisoning in the United States among 10-25 year olds from 2000 to 2018: substances used, temporal changes and demographics. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa) 2020;58(7):676-87. doi: 10.1080/15563650.2019.1665182 [published Online First: 2019/10/08]



21. Morthorst BR, Erlangsen A, Chaine M, *et al.* Restriction of non-opioid analgesics sold over-the-counter in Denmark: A national study of impact on poisonings. *Journal of affective disorders* 2020;268:61-68. doi: 10.1016/j.jad.2020.02.043 [published Online First: 2020/03/12]
22. Gilley M, Sivilotti MLA, Juurlink DN, *et al.* Trends of intentional drug overdose among youth: a population-based cohort study. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* 2020;58(7):711-15. doi: 10.1080/15563650.2019.1687900 [published Online First: 2019/11/26]
23. Borenstein DG, Hassett AL, Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clinical and experimental rheumatology* 2017;35 Suppl 107(5):2-7. [published Online First: 2017/10/03]
24. Kominek K, Pawłowska-Kamieniak A, Mroczkowska-Juchkiewicz A, *et al.* Intentional and accidental paracetamol poisoning in childhood-a retrospective analysis. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* 2015;69
25. Luna EJA. O Sinan e o resgate da informação para a vigilância epidemiológica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2004;13:133-34.
26. Goldberger D, Vearrier D. Evaluation of a Food and Drug Administration Mandate to Limit Acetaminophen in Prescription Combination Products. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2017;13(4):303-08. doi: 10.1007/s13181-017-0622-8 [published Online First: 2017/07/16]
27. Bacle A, Pronier C, Gilardi H, *et al.* Hepatotoxicity risk factors and acetaminophen dose adjustment, do prescribers give this issue adequate consideration? A French university hospital study. *European journal of clinical pharmacology* 2019;75(8):1143-51. doi: 10.1007/s00228-019-02674-5 [published Online First: 2019/04/12]
28. King JP, Davis TC, Bailey SC, *et al.* Developing consumer-centered, nonprescription drug labeling a study in acetaminophen. *American journal of preventive medicine* 2011;40(6):593-8. doi: 10.1016/j.amepre.2011.02.016 [published Online First: 2011/05/14]
29. FDA. Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure Maryland2011 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-prescription-acetaminophen-products-be-limited-325-mg-dosage-unit> accessed 12/09/2021.

