

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
CENTRO DE ESTUDOS DA SAÚDE DO TRABALHADOR E ECOLOGIA HUMANA

**TOXICOLOGIA FORENSE E SAÚDE PÚBLICA:  
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UM SISTEMA DE INFORMAÇÕES  
COMO FERRAMENTA PARA A VIGILÂNCIA DE AGRAVOS DECORRENTES DA  
UTILIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS**

***Sergio Rabello Alves***

Tese de doutorado submetida à Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (área de Saúde Pública)

Rio de Janeiro

2005

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
CENTRO DE ESTUDOS DA SAÚDE DO TRABALHADOR E ECOLOGIA HUMANA

**TOXICOLOGIA FORENSE E SAÚDE PÚBLICA:  
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UM SISTEMA DE INFORMAÇÕES  
COMO FERRAMENTA PARA A VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO DE  
AGRAVOS DECORRENTES DA UTILIZAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS**

**SERGIO RABELLO ALVES**  
Doutorando

**JOSINO COSTA MOREIRA**  
Orientador

**JEFFERSON JOSÉ OLIVEIRA-SILVA**  
Co-orientador

Tese aprovada em ...../...../2005  
Pela seguinte banca examinadora:

---

---

---

---

---

---

**Alves, Sergio Rabello**

Toxicologia forense e saúde pública:Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como potencial ferramenta para a vigilância e monitoramento de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas

xix, 132p.

Tese (Doutorado em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ)

1. Sistema de Informação. 2.Saúde. 3. Substâncias químicas. 4.Tese. I. Fundação Oswaldo Cruz. II. Título

Esta Tese foi realizada no Laboratório de Toxicologia do Instituto Médico Legal Afrânio Peixoto – Departamento de Polícia Técnico-científica – Polícia Civil do Estado do Rio de Janeiro e no Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana – Escola Nacional de Saúde Pública – Fundação Oswaldo Cruz, com apoio da FIOCRUZ e PCERJ.

*Aos meus pais (Rubem e Hormy), pela vida e pelos ensinamentos de como vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. Pelo afeto e dedicação, não bastaria um muito obrigado. A vocês que se doaram inteiros e renunciaram a seus sonhos em detrimento dos meus, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer que não tenho palavras para agradecer a tudo isso. Mas é o que acontece agora quando procuro uma forma verbal de exprimir tal sentimento ímpar. Dedico este trabalho a vocês e a minha irmã Valeria.*

## AGRADECIMENTOS

*Dizem que o trabalho de escrever uma Tese é solitário. Realmente é necessário uma grande concentração, mas a execução desta empreitada é pulsátil, funciona em ondas de expansão. São nestes momentos de expansão que extraímos a matéria prima, a argila que vai sendo lentamente moldada e remodelada várias vezes, até receber esta forma final. Para chegar a ela, são muitas as pessoas que colaboram, de diversas maneiras e intensidades, dando o substrato e energia para elaboração de todo o trabalho. Neste momento, tenho muito a agradecer e solicito paciência ao leitor, pois, felizmente, meus colaboradores foram vários.*

*Ao Prof. Dr. Josino agradeço a valiosa orientação, o apoio e incentivo. Tais virtudes aliadas ao talento nato para liderança calcado pela competência científica o caracteriza como um “grande pai”, cujo exemplo de trabalho e dedicação à ciência contribui para o desenvolvimento dos diversos grupos do Laboratório de Toxicologia.*

*Ao Prof. Dr. Jefferson Oliveira-Silva co-orientador desta Tese. Obrigado pela oportunidade dada de apresentar-me aos grupos de Indicadores de Efeito e Agrotóxicos do Laboratório de Toxicologia. Seu respeito, sua amizade e conhecimentos pródigos que me foram repassados sem restrições foram de extrema importância no cumprimento de mais esta importante etapa na minha vida. Não posso esquecer também do incentivo a prosseguir nesta difícil caminhada.*

*À Banca examinadora, pelo aceite ao convite e pela compreensão em relação aos prazos de entrega dos pareceres e agendamento para defesa desta Tese. Pela mesma problemática, não devo esquecer da Secretaria Acadêmica da ENSP na pessoa do Eduardo.*

*Aos amigos e Profs. Dra. Paula de Novaes Sarcinelli e Armando Meyer, pela capacidade de unir competência, carinho, estímulo, respeito, tranqüilidade e, principalmente por ter me situado no “olhar” e no caminho a seguir. Pelas inúmeras e sábias contribuições, que me proporcionaram o privilégio de compartilhar momentos extremamente enriquecedores. Espero que este trabalho seja a continuidade de uma valiosa parceria. Esta filosofia de grupo levou ao desenvolvimento de massa crítica de grande importância não só pessoal, mas também institucional em último aspecto.*

Á pesquisadora Juliana, pelo intercâmbio de conhecimentos que, além da proficiência técnica, também é portadora de preceitos éticos e humanos. Desejo que você continue alcançando o merecido sucesso.

Aos amigos e Profs.. Dra. Rita Mattos, Marcos Menezes e Frederico Peres, pelas constantes críticas, sugestões e auxílios prestados, características estas valorosíssimas para a qualidade de um trabalho científico sério. Também não posso esquecer que além dos conhecimentos adquiridos, o respeito profissional, a amizade e o excelente convívio foram (e continuam sendo) constantes desde o início do meu ingresso ao laboratório.

Aos amigos e Mestres Drs. Carlos Augusto Neto Leba e Casimiro Abreu Possante de Almeida, por todo o conhecimento e experiência compartilhados que com certeza, hoje faz parte, também, do escopo deste estudo.

Ao Departamento de Fiscalização de Alimentos/CVS/SES-RJ e ao Instituto Médico Legal Afrânio Peixoto/DPTC/PCERJ, muito obrigado pelo constante estímulo, bem como assegurar minha sobrevivência, fundamental para a execução deste trabalho. Em especial à Dra. Maria de Fátima (DFA) e Dr. Roger Ancillotti (IML-AP).

Aos amigos do Laboratório e estagiários, pelas constantes ajudas e alegres presenças. Torço para que vocês alcancem tudo o que almejam. Em especial, meus agradecimentos para Lucineide e Mário.

Aos amigo(a)s de Graduação, Mestrado/Doutorado da FIOCRUZ, Lab. Toxicologia/Comitê de Ética em Pesquisa/ Centro de Estudos - IML-AP e de outras instituições: Absai, Alba, Ana Carolina, Bianca, Andrezinho, Carla, Carlos, Casimiro, Claudinho, Comuna, David, Delfim, Edinho, Elisângela, Eralda, Flavio, Gaúcho, Geléia (imunogen), Juarez, Karla, Krill, Lenice, Lobão, Luana, Luciana, Magrinho, Malcon, Mara, Marisa, Marroso (Fala tigrão!!!), Meire, Mônica, Nilde, Paulinho, Pedro Paulo, Penha, Rafael, Silvia, Susu, Tathiana, Tatyane, Toldo, Thomá, Yael. Que a nossa amizade continue amadurecendo com o tempo e que os caminhos diversos seguidos não apaguem o companheirismo e respeito mútuos. Muitos de vocês que investem numa empreitada pessoal, sabem o quanto foram e, continuam sendo, importantes nossas trocas.

Às mulheres da minha vida, poucas, é verdade, mas todas responsáveis por terem me dado carinho sem igual, e sem o qual eu não teria a calma para concluir

*este trabalho. Muito obrigado, tenham a certeza de que as amei (e as amo) muito ... Em especial Cléo (que não é Pires, mas é Mara).*

*Finalmente agradeço aos irmãos Andrezinho, Ana, Fábio, Geizon, Ivan, Jaqueline, Josemar, Leo, Luciana, Márcia, Ribamar, Rozemberg, e Valeria, pela crescente amizade que é diretamente proporcional com o passar dos anos.*



## RESUMO

Um dos maiores problemas enfrentados pelas instâncias tomadoras de decisão, no que diz respeito à implementação de programas de vigilância e prevenção nestas áreas relaciona-se com a real quantificação ou dimensionamento do problema. Dentro desta fundamentação, o objetivo geral desta Tese foi desenvolver um Sistema de Informações toxicológicas forense no âmbito do Estado do Rio de Janeiro, avaliar o perfil epidemiológico (estudo descritivo) das exposições/intoxicações envolvendo a utilização de substâncias químicas, e diagnosticar/quantificar qualquer eventual fenômeno de subnotificação. O Banco de Dados foi desenvolvido na plataforma Access 2002 (Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001). As informações produzidas foram analisadas pelo SPSS para Windows, versão 12.0 (Copyright SPSS® Inc. 1989-2003). A distribuição dos casos em relação ao espaço (mapas) foi processada utilizando a plataforma TabWin (DATASUS/MS). Foi considerado como positivo (definição de caso), todo exame detectado pelo método analítico disponível no Laboratório ou, no caso da determinação da concentração de etanol, toda análise acima de 0,6 g.L<sup>-1</sup> (limite estabelecido pelo Código de Trânsito Brasileiro – CTB, para o estado de embriagues). O tempo médio para levantamento, processamento e cruzamento das informações, bem como execução de testes estatísticos pertinentes foi da ordem de algumas horas. No período do estudo (2000 a 2004) foram concluídos 6370 casos. Destes, mais de um terço dos casos concluídos (36,96%) foram considerados positivos. As substâncias que mais se destacaram foram: Álcool (66,94%) - 22,68 casos:100.000 hab., carbamatos (12,85%) - 4,30 casos:100.000 hab., cafeína (5,33%) - 1,78 casos:100.000 hab., anticonvulsivos (3,64%) - 1,20 casos:100.000 hab. e analgésicos (3,30%) -1,08 casos:100.000 hab. Com exceção desta última categoria de substâncias, as demais apresentaram predominância (56,27%) do sexo masculino. A distribuição pela faixa etária apontou que o álcool (97,28%) e carbamatos (90,88%); foram os grupos que proporcionaram uma homogeneidade a partir dos 20 anos de idade. Cafeína e anticonvulsivos foram detectados principalmente entre os 20 e os 49 anos (76,86 e 72,22%, respectivamente). Analgésicos obtiveram um espectro mais amplo de casos positivos (20 a 59 anos – 77,5%). Em relação ao álcool, os municípios mais afetados foram Marica, Itaboraí, Saquarema, Rio Bonito, Araruama, Silva Jardim, Armação de Búzios, São José do Vale do Rio Preto, Teresópolis, Sumidouro, Cordeiro e Trajano de Moraes — 22 a 49 casos:100.000 hab. Rio de Janeiro, Niterói, Nova Iguaçu, Duque de Caxias, São João de Meriti, Mesquita, Nilópolis e Belford Roxo respondem pelos maiores prevalências relacionadas a praguicidas – 10 a 191 casos:100.000 hab. Maiores ocorrências para Medicamentos, foram localizadas em Angra dos Reis; Itaguaí, Rio das Flores, Teresópolis e Cantagalo — 3 a 5 casos:100.000 hab. Drogas de abuso apresentaram maiores índices de subnotificação em relação ao Sistema Nacional de Informações sobre Mortalidade – SIM e Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas - SINITOX (99,40% e 100,00%, respectivamente). Foram observados importantes índices para medicamentos (SIM -13,16% e SINITOX - 78,95%). Praguicidas foi a categoria de substâncias que apresentaram o menor grau de não registros SIM (12,93%) e SINITOX (69,09%).

## ABSTRACT

One of the biggest problems faced by decision makers regarding implementation of surveillance and prevention programs is the real quantification of the problem. Therefore, the aim of this Thesis was to develop an information system in forensic toxicology in the State of Rio de Janeiro, in order to evaluate the epidemiologic profile (descriptive study) of the exposure/poisoning by chemical substances, and to have a diagnosis and quantification of any phenomenon of underreport. Database was developed using Access 2002 (Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001) and statistical analysis performed with SPSS for Windows, version 12.0 (Copyright SPSS® Inc.. 1989-2003). Spatial distribution (maps) of the cases was processed using the TabWin software (DATASUS/MS). Sample was considered positive if the chemicals under analysis were detected by the available analytical methods in the lab. In the case of ethanol determination, positive samples were all blood samples with concentration above  $0.6 \text{ g.L}^{-1}$ , which is the limit established by the Brazilian legislation for someone to be considered legally drunk. Between 2000 and 2004, 6,370 toxicological analyses were performed and one third of them (36.96%) were considered positive. The substances more commonly detected were: alcohol (66,94%), carbamates (12.85%), caffeine (5.33%), antiseizures (3.64%), and analgesics (Pain relievers, 3,30%). We found a slightly higher prevalence of positive samples among males (56.27%). While poisonings by alcohol (97.28%) and carbamates (90.88%); were homogeneously distributed among all ages from 20 years old and higher, poisonings by caffeine and antiseizures were detected mainly between the 20 and 49 years old (76.86 and 72.22%, respectively). Samples positive for Analgesics were also found in a broad range of age (20 to 59 years old - 77.5%). The cities of Marica, Itaboraí, Saquarema, Rio Preto, Araruama, Silva Jardim, Armação de Búzios, São José do Vale do Rio Preto, Teresópolis, Sumidouro, Cordeiro e Trajano de Moraes, presented most of the positive samples for alcohol (22 to 49 cases by 100.000 inhabitants). Rio de Janeiro, Niterói, Nova Iguaçu, Duque de Caxias, São João de Meriti, Mesquita, Nilópolis and Belford Roxo, were responsible for the higher prevalence of pesticide poisonings (10 to 191 cases by 100.000 inhabitants). Regarding poisonings by pharmaceutical drugs, high prevalence was observed in the cities in of Angra dos Reis; Itaguaí, Rio das Flores, Teresópolis and Cantagalo (3 to 5 cases by 100.000 inhabitants). Drugs of abuse presented greater number of underestimation when comparing the National System of Mortality Information - SIM and National System of Toxicological and Pharmacological Information - SINITOX (99.40% and 100.00%, respectively). Important underestimation was also observed for death by pharmaceutical drugs poisonings (SIM -13.16% and SINITOX - 78.95%). Pesticides were the substances that presented the lower degree of underreport (SIM – 12.93%, and SINITOX – 69.09%).

**LISTA DE ABREVIATURAS**

CCIN	Centro de Controle de Intoxicações
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia -
CESTEH	Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CG	Cromatografia gasosa
CICT	Centro de Informações Científicas e Tecnológicas
CIT	Centro de Informações Toxicológicas
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do SUS
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
FII	Ficha Individual de Investigação
FIN	Ficha de Individual de Notificação
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IML-AP	Instituto Médico Legal Afrânio Peixoto
MS	Espectrometria de massa
RJ	Rio de Janeiro
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas
SIS	Sistema de Informação em Saúde
SNCD	Sistema de Notificação Compulsória de Doenças
SPSS	Pacote Estatístico para Ciências Sociais
SUS	Sistema Único de Saúde
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
WHO	Organização Mundial da Saúde
DO	Declaração de Óbito
SES	Secretarias Estaduais de Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
AIH	Autorizações de Internação Hospitalar
SMS	Secretarias Municipais de Saúde
BD	Banco de Dados

---

CO	Monóxido de Carbono
FID	Detector de ionização em chama
DO	Declaração de óbito

**SUMÁRIO**

<b>CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
I.1- A TOXICOLOGIA	2
I.1.1- Aspectos conceituais e históricos	2
I.1.2- A Toxicologia Moderna	3
I.1.3- A toxicologia forense	5
I.1.3.1- Atribuições e espectro de atuação	5
I.1.3.2- A dinâmica da Investigação	7
I.1.3.3- O Laudo toxicológico: ferramenta de informação individual e coletiva.	8
I.2- TOXICOEPIDEMIOLOGIA E TOXICOVIGILÂNCIA	9
I.2.1- Substâncias Químicas X Saúde: Relação custo/benefício	12
I.2.2- Toxicoepidemiologia	15
I.2.3- Toxicovigilância	16
I.2.4- Os entraves técnicos e eventuais erros referentes a utilização de substâncias químicas	18
I.2.5- O contexto brasileiro	19
I.3- INTOXICAÇÃO, SEGURANÇA QUÍMICA X SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO	22
I.3.1- Sistemas de Informação em Saúde	24
I.3.1.1 Sistemas de busca ativa e passiva	27
I.3.2- Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN	28
I.3.3- Sistema de Informação de Mortalidade – SIM	29
I.3.4- Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS	30
I.3.5- O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas - SINITOX	32
I.3.6- Coleta e Divulgação das Informações	33
I.3.7- O fenômeno da subnotificação	34
<b>CAPÍTULO II: JUSTIFICATIVA</b>	<b>36</b>
<b>CAPÍTULO III: OBJETIVOS</b>	<b>38</b>
III.1- Objetivos específicos	38

<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGIA</b>	39
IV.1- HIPÓTESE DE TRABALHO	41
IV.2- MATERIAL	42
IV.2.1- Equipamentos	42
IV.2.2- Material de consumo	43
IV.3- MÉTODOS	46
IV.3.1- A rotina de trabalho laboratorial	46
IV.3.2- Entrada de Amostras no Serviço e processamento inicial das amostras	47
IV.3.3- Extração dos analitos	47
IV.3.4- Análise propriamente dita	48
IV.3.5- Determinação de etanol em amostras de sangue e urina	50
IV.3.6- Determinação de Monóxido de Carbono (CO) em amostras de sangue	52
IV.3.7- Teste de Reinsch	52
IV.3.8- Desenvolvimento de banco de dados (BD) relacional	53
IV.3.9- Gerenciamento das informações e softwares empregados	55
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	63
V.1- Criação do Banco de Dados relacional	64
V.2- Avaliação do perfil de exposição/intoxicação	70
V.3- Análise do fenômeno de subnotificação	97
V.4- Efeito da sazonalidade	114
V.5- CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	118
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSÕES</b>	121
<b>CAPÍTULO VII- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	123

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1:** Quadro de estratégias e métodos empregados no campo da toxicovigilância. Adaptada de TOGNONI e LAPORTE, 1989;
- Tabela 2:** Diferença entre o ensaio clínico controlado e o uso de um fármaco na prática clínica habitual. Adaptada de TOGNONI e LAPORTE, 1989;
- Tabela 3:** Principais fases móveis e respectivos reveladores utilizados para a separação de substâncias por TLC – triagem.
- Tabela 4:** Variáveis que compõe a identificação do caso constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Tabela 5:** Variáveis que compõe o campo de informações prévias de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Tabela 6:** Variáveis que compõe o campo material recebido e análise de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Tabela 7:** Variáveis que compõe o campo resultados de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Tabela 8:** Botões especiais que compõe os diversos campos no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Tabela 9:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Tabela 10:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e sexo no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro
- Tabela 11:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e sexo ignorado no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Tabela 12:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e cor no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Tabela 13a:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e faixa etária (1 a 49 anos) no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Tabela 13b:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e faixa etária no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Tabela 14a:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e circunstância no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Tabela 14b:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e circunstância no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Tabela 15:** Comparação entre os registros obtidos dos diferentes Sistemas de Informação no âmbito do Estado do Rio de Janeiro - ano 2000.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Patentes de produtos químico-farmacêuticos registrados em períodos de cinco anos entre 1910 e 1966 (a cifra de 1910 corresponde aos dez anos anteriores). Extraído de Reekie e Weber, 1979.
- Figura 2:** Cromatograma típico de amostras de sangue. 1) etanol; 2) isopropanol.
- Figura 3:** Cromatograma típico de amostras de urina. 1) etanol; 2) isopropanol.
- Figura 4:** Tela inicial do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).
- Figura 5:** Tela de informações prévias do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).
- Figura 6:** Tela de material enviado e análise do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).
- Figura 7:** Tela de resultados do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).
- Figura 8:** Distribuição geral dos casos e respectiva estratificação por sexo, cor e faixa etária no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 9:** Percentual de não resposta (“missing”) dos casos positivos em relação a cada variável estudada - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).
- Figura 10:** Prevalência dos casos positivos para álcool por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).
- Figura 11:** Prevalência dos casos positivos para praguicidas por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).

- Figura 12:** Prevalência dos casos positivos para medicamentos por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).
- Figura 13:** Prevalência dos casos positivos para cafeína por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).
- Figura 14:** Prevalência dos casos positivos para drogas proscritas por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).
- Figura 15:** Subnotificação dos registros, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro (Sistema de Informação de referência: IML-AP).
- Figura 16:** Comparação dos registros positivos para medicamentos por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 17:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 18:** Comparação dos registros positivos para praguicidas por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 19:** Comparação dos registros positivos para medicamentos pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 20:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
- Figura 21:** Comparação dos registros positivos para praguicidas pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Figura 22:** Comparação dos registros positivos para medicamentos por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Figura 23:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Figura 24:** Comparação dos registros positivos para praguicidas por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

**Figura 25:** Efeito da sazonalidade sobre a distribuição dos casos positivos de álcool entre os anos de 2000 e 2003 – Estado do Rio de Janeiro

**Figura 26:** Efeito da sazonalidade sobre a distribuição dos casos positivos de aldicarb entre os anos de 2000 e 2003. – Estado do Rio de Janeiro

## **CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO**

A Ciência é o grande antídoto contra o entusiasmo e a superstição.

Adam Smith (1723-1790)

Economista inglês

## I.1- A TOXICOLOGIA

### I.1.1- Aspectos conceituais e históricos

Toxicologia é a ciência que define os limites de segurança dos agentes químicos, entendendo-se como segurança a probabilidade de uma substância não produzir danos em condições específicas. A palavra tem sua origem etimológica proveniente do grego “Toxikon”, podendo ser definida como o estudo dos agentes tóxicos que interagem com os sistemas vivos por meio de processos químicos (Klaassen, *et al.*, 1996).

Tais agentes, que assumem a designação de tóxicos, são normalmente substâncias químicas de origem inorgânica ou orgânica, às quais, em sentido mais lato, se podem associar certos agentes físicos ou outras condições.

A evolução histórica da toxicologia e a maneira de reagir da sociedade diante de seus vários problemas podem ser divididas em várias fases. Uma inicial, em que o homem descobre os tóxicos existentes na natureza, desde seus primórdios quando o mesmo se depara com a presença de plantas tóxicas e animais peçonhentos em seu habitat.

A fase mais prolongada e marcante na história desta Ciência constituiu o período em que o veneno foi largamente empregado para fins punitivos e homicidas, sua época áurea na Idade Média. Tão marcantes os vários aspectos desta fase, tão divulgados os venenos e as técnicas de envenenamento na literatura, na arte e no cinema, que criaram na sociedade um errôneo conceito ou noção de veneno

somente ligado a alguns produtos tais como arsênio, cianeto, ácido, sulfúrico, etc.(Schvartsman, 1979, p.03).

Talvez seja esse fato uma das explicações para o verdadeiro descaso cultural da humanidade, pelos mais elementares princípios de segurança com que são manuseados ou distribuídos, até hoje, grande número de substâncias tóxicas ou potencialmente tóxicas. Estas, evidentemente, não têm a conotação dramática, de crime ou punição, do veneno descrito na literatura ou na arte.

No século XIV, Paracelsus difundiu o uso de medicamentos, porém ressaltando que um determinado medicamento na dependência da dose administrada, poderia se tornar tóxico.

### **I.1.2- A toxicologia moderna**

Somente após a Segunda Guerra Mundial, os mecanismos de toxicidade das substâncias tornaram-se mais conhecidos. Os efeitos benéficos potenciais dos fármacos foram percebidos imediatamente após a introdução dos primeiros antibióticos. Naquela época já se conhecia a possibilidade dos fármacos produzirem reações adversas; por exemplo, já haviam sido descritos casos de anemia aplástica ou de agranulocitose atribuídos a medicamentos. Entretanto, foi nos anos trinta que uma epidemia que produziu mais de cem mortes devidas ao emprego de dietilenoglicol como solvente de um xarope de sulfanilamida nos Estados Unidos, até o ponto de produzir uma modificação da legislação farmacêutica norte-americana (GEILING e CANNON, 1938). Um desastre terapêutico – a produção de uma epidemia de focomelia entre filhos de mães que haviam tomado talidomida (novo

hipnosedativo) durante a gravidez – veio modificar a situação (LENZ, 1962). A talidomida foi retirada do mercado em 1962. O número total de casos de focomelia deve ter sido de cerca de 4000 em todo o mundo, dos quais 498 morreram (LENZ, 1984). Mais significativo ainda é o fato de que uma revisão dos trabalhos experimentais realizados com a talidomida antes de sua comercialização revelou que forma publicados e mal interpretados dados toxicológicos insuficientes e errôneos (LENZ, 1980; STROM, 2000).

Em 1950, Garfield relatou a existência de 1,2 milhões de entidades químicas que haviam sido codificadas, sendo que em 1976, o número havia aumentado para 4,3 milhões, embora muitos não tenham sido comercializados e outros novos surgiram (In: Cecil, *et al.*, 1984).

Neste período é iniciada a terceira fase que poderia ser chamada de Toxicologia Moderna. A intoxicação é encarada sob diferentes prismas, permitindo uma subdivisão em várias áreas, na sua grande maioria correlacionadas, tais como:

Toxicologia ambiental: área da ciência que estuda os efeitos deletérios decorrentes da interação entre os toxicantes, presentes no meio ambiente (agentes de natureza química ou física), e os diversos sistemas biológicos. Portanto, a toxicologia ambiental estuda os efeitos nocivos causados por substâncias químicas presentes no ambiente (ar, água, solo e alimentos).

Toxicologia ocupacional: disciplina que estuda a ação dos diversos agentes em relação ao ambiente ocupacional. Esta disciplina esta vinculada a diversas áreas da temática Saúde e Trabalho, em particular na prevenção de doenças ocupacionais.

Toxicologia clínica: área do conhecimento que estuda o comportamento das substâncias químicas nos diversos compartimentos do ser humano.

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

Toxicologia analítica: visa o constante desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para a determinação dos agentes tóxicos e/ou seus efeitos.

Toxicologia regulatória: tem o objetivo de referenciar o setor regulado através de códigos ou legislação pertinente, quanto às características de identificação, bem como aos parâmetros de segurança dos produtos.

Toxicologia social: Possui a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar as intoxicações. No caso específico desta área de atuação, são estudados os efeitos das drogas, a utilização das análises toxicológicas no sentido de identificar o consumo de drogas, seja este excessivo ou ocasional, possibilitando a adoção de medidas que podem impedir a ocorrência da dependência de drogas.

Toxicologia forense: Tem como principal objetivo a detecção e quantificação de substâncias tóxicas eventualmente presentes em situações criminais.

### **I.1.3- A toxicologia forense**

#### **I.1.3.1- Atribuições e espectro de atuação**

Até ao século XX, a toxicologia forense limitava-se a estabelecer a origem tóxica de um determinado crime; o “toxicologista” atuava diretamente no cadáver com a mera intenção da pesquisa e identificação do agente. Atualmente o campo de ação desta ciência é mais vasto, estendendo-se desde as perícias no vivo e no cadáver até circunstâncias de saúde pública, tais como aspectos da investigação relacionados a eventual falsificação ou adulteração de medicamentos e de acidentes químicos de massa.

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*



No caso das pessoas vivas estes exames têm o objetivo de rastrear e confirmar a eventual presença de drogas de abuso para caracterização do estado de toxicod dependência e com o regime legal da fiscalização do uso de substâncias psicoativas nos utilizadores da via pública. Neste último caso a participação, a Polícia Técnico-Científica compreende, além dos procedimentos para garantia de cadeia de custódia de produtos e amostras, os exames de quantificação de álcool etílico no sangue, e o rastreio e confirmação da presença das diversas substâncias na urina e no sangue, respectivamente. Os exames no vivo têm como objetivo a avaliação da intoxicação como circunstância qualificadora de delito, como causa de periculosidade ou de inimputabilidade. Em caso de morte por intoxicação que se enquadra no âmbito da morte violenta, existe obrigatoriedade de, nesta suspeita, se proceder à autópsia médico-legal, e conseqüentemente, em geral, à requisição de perícia toxicológica (.Código de Processo Penal - Decreto-Lei Nº 3.689, se 3 de outubro de 1941; Código Penal - Decreto-Lei nº 2.848, de 07 de dezembro de 1940).

Existe uma grande variedade de amostras que podem ser analisadas em toxicologia forense, tais como órgãos colhidos na autópsia, fluídos biológicos obtidos do cadáver ou do vivo, e produtos orgânicos e inorgânicos suspeitos (líquidos, sólidos, vegetais, etc.). Conforme a especificidade do caso e o tipo de análise pretendida, são realizadas a seleção e colheita das amostras mais adequadas. A estas não pode ser adicionado qualquer preservante ou conservante, devendo o seu acondicionamento e remessa obedecer a critérios de garantia da cadeia de custódia, passos fundamentais à preservação da prova e correta realização da perícia. Assim, na conservação das amostras devem ser eliminados todo e quaisquer fatores de contaminação e, para o seu acondicionamento deve-se atender às condições de luz,

umidade e calor - fontes prováveis de reações de oxidação ou hidrólise que podem acelerar a decomposição da maioria dos xenobióticos.

O exame toxicológico deve ser capaz de detectar qualquer substância química exógena presente no material objeto da perícia. O fato de existir um elevado número de substâncias potencialmente tóxicas constitui uma limitação importante na realização destas perícias, pelo que a maior parte dos laboratórios dirigem a sua investigação na procura daqueles que, segundo a casuística da respectiva área de atividade, estão implicados na maior parte dos casos. Para a seleção dos tóxicos a serem pesquisados, é fundamental a informação sobre o evento (policial, clínico, familiar) e a descrição dos achados da autópsia, uma vez que cada caso tem as suas próprias particularidades.

### **I.1.3.2- A dinâmica da Investigação**

As metodologias de investigação passam por uma série de fases: rastreio, confirmação, quantificação e interpretação. Iniciam-se por um teste geral (que detecta um grande número de substâncias, permitindo fazer uma triagem de casos negativos) e, só numa fase posterior se recorre aos métodos de confirmação (que permitem confirmar a presença de substância suspeita, bem como identificá-la e/ou quantificá-la).

As técnicas de análise toxicológica variam desde os clássicos métodos não instrumentais, tais como reações volumétricas ou colorimétricas, até outros mais sofisticados para os quais se recorre à tecnologia apropriada, simples ou acoplada, como as técnicas espectrofotométricas (ex: espectrofotometria de absorção

molecular - *UV-Vis*, de infra-vermelhos - *IR* ou de absorção atômica - *AAS*), cromatográficas (ex: cromatografia gasosa – *GC* e cromatografia líquida de alta eficiência - *HPLC*), imunoquímicas (ex: *Elisa*, imunoensaios com fluorescência polarizada – *FPIA* ou radioimunoensaio - *RIA*), e de espectrometria de massas – *MS* (Osselton, 2004).

### **I.1.3.3- O Laudo toxicológico: ferramenta de informação individual e coletiva.**

O resultado destas perícias constitui o Laudo de Análise Toxicológica, onde devem constar, para além de uma eventual interpretação dos resultados, os seguintes dados: identificação do processo ou inquérito e da entidade requisitante, método analítico utilizado e referências à técnica de isolamento utilizada, datas de recepção de amostras e de conclusão dos exames, amostras analisadas, especialista responsável pela execução das análises, níveis de detecção e de quantificação, estado das amostras analisadas, e outros que possam ser considerados relevantes para elaboração de conclusões.

Geralmente, o Laudo de Perícia Toxicológica é enviado ao Perito-Legista que requisitou a perícia, sendo posteriormente remetido à entidade requisitante isoladamente ou em conjunto com o Laudo de Autópsia ou de Clínica Médico-Legal.

Segundo Tognoni e Laporte, o registro de mortalidade decorrente de efeitos indesejáveis agudos e subagudos possui relação bastante específica com a exposição de substâncias químicas e consiste uma importante estratégia empregada em estudos de utilização e monitorização destas, sobretudo no que se refere a fármaco ou toxicovigilância (TOGNONI e LAPORTE, 1989).

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

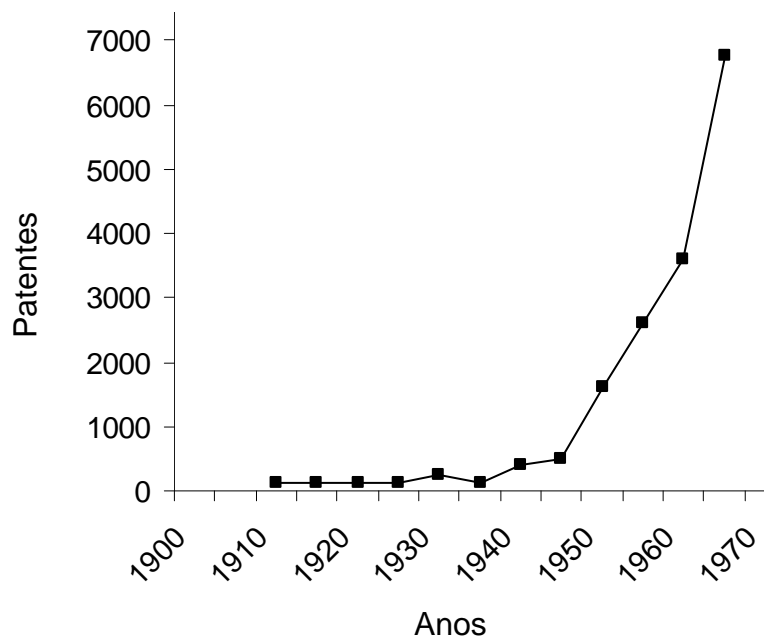
É importante sublinhar que nesta perspectiva, a informação decorrente dos Laudos Toxicológicos Forenses constitui um parâmetro de fundamental importância para o estudo de utilização das substâncias químicas, sobretudo ao que se refere aos eventuais efeitos deletérios decorrentes do uso para os diversos fins já explicitados anteriormente (Tabela 1).

## **I.2- TOXICOEPIDEMIOLOGIA E TOXICOVIGILÂNCIA**

Atualmente as especialidades farmacêuticas ocupam a maior parte das vendas das farmácias, enquanto que há aproximadamente sessenta anos, não representavam nem 25% das vendas de medicamentos. Na figura 1 pode ser evidenciado o significativo incremento do número de novos fármacos introduzidos na terapêutica. Os grandes processos de acumulação de capital resultantes do novo equilíbrio de poder após a Segunda Guerra Mundial, assim como o acesso massivo das “classes médias” a patamares mais elevados no sistema de educação – com o que se criou uma força de trabalho técnica e intelectual – não são variáveis alheias a chamada “explosão farmacêutica” (Reekie e Weber, 1979).

**Tabela 1:** Quadro de estratégias e métodos empregados no campo da toxicovigilância. Adaptada de TOGNONI e LAPORTE, 1989.

<b>Objetivo</b>	<b>Fontes</b>	<b>Principal informação obtida</b>
Estudos para avaliar e quantificar a eficiência	Ensaios clínicos multicêntricos de longa duração, sobre o tratamento ou sobre a prevenção de certas patologias.	Impacto do uso de um tratamento sobre a cura ou a prevenção de uma doença.
<b>Análises das estatísticas vitais</b>	<b>Registros de mortalidade e morbidade.</b>	<b>Efeitos indesejáveis agudos e subagudos com relação bastante específica com a administração de um medicamento.</b>
Monitorização intensiva de pacientes hospitalizados	Histórias clínicas Entrevistas estruturadas com pacientes e médicos	Efeitos indesejáveis agudos e subagudos (novos dados, comprovação de dados descritos).
Notificação voluntária (rede de farmacovigilância da WHO)	Fichas especialmente desenhadas, preenchidas por médicos prescrevem.	Especialmente útil para a identificação de novas reações adversas previamente desconhecidas; gera hipóteses de relações de causalidade; é o método mais adequado para o estudo das reações de incidência muito baixa.
Estudos de coorte	Identificação de populações de usuários de um fármaco ou grupo de fármacos e de não usuários.	Comparação das patologias sofridas por expostos com as dos não expostos.
Estudos caso-controle	Identificação de pacientes com uma doença determinada (casos) e de uma população sem a doença (controle).	Coleta sistemática de informação sobre a exposição prévia a fármacos em casos e controles; é útil sobretudo para a quantificação do risco de reações adversas.



**Figura 1:** Patentes de produtos químico-farmacêuticos registrados em períodos de cinco anos entre 1910 e 1966 (a cifra de 1910 corresponde aos dez anos anteriores). Extraído de Reekie e Weber, 1979.

No mundo moderno, com seu desenvolvimento tecnológico constante, o homem se encontra freqüentemente exposto a diversos agentes tóxicos (cerca de 80.000, com incremento de aproximadamente 7000/ano, capazes de causar importantes transtornos à saúde, inclusive a morte, sendo no momento importante problema de saúde pública principalmente na área ocupacional. (IPCS/WHO, 1980).

De fato, a rápida introdução de milhares de novas moléculas em terapêutica coincidiu com outra explosão, a da demanda crescente de serviços sanitários, manifestada em formas e quantidades muito diversas segundo os países. Este incremento de consumo, conseqüência do desenvolvimento econômico, da previdência social e a pressão sobre os fabricantes, não têm sido, entretanto, uniforme em todo o mundo. Assim, por exemplo, calcula-se que em 1985, o gasto farmacêutico mundial foi da ordem de 100 bilhões de dólares. Levando em conta que o fenômeno da Globalização prioriza a distribuição das mazelas e dos agravos e não a distribuição dos lucros para os países ditos em desenvolvimento, a possibilidade de um quadro de agravos induzidos por produtos químico-farmacêuticos como conseqüência do uso excessivo de tratamentos desnecessários (Sterky, 1985).

### **I.2.1- Substâncias Químicas X Saúde: Relação custo/benefício**

É difícil quantificar a contribuição – positiva ou negativa – dos agentes químicos à saúde da humanidade. Esta depende de tantos fatores (ex.: aspectos sócio-econômicos e de estilo de vida) que, ao avaliar as cifras estatísticas gerais (ex.: mortalidade), qualquer efeito que possam ter as substâncias em questão, este

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

provavelmente deve ficar necessariamente diluído e, em consequência não identificado.

A história “pós-natal” de um agente químico (ex.: um fármaco) começa quando ele é comercializado. Neste também é submetido a um estudo experimental. Dezenas, às vezes centenas e raramente milhares de usuários fazem uso desta “nova” substância. Mesmo na última fase do processo prévio à comercialização – a fase III ou ensaio clínico controlado, o fármaco costuma ser tomado em rigorosas condições de vigilância, por um número comparativamente reduzido de pacientes, que além do mais não são plenamente representativos dos futuros usuários do medicamento e que recebem o tratamento em condições distintas. Assim, quando o medicamento é comercializado, se dispõe de pouca informação sobre a natureza e a quantidade dos seus possíveis efeitos desejáveis ou indesejáveis (Tabela 2).



**Tabela 2:** Diferença entre o ensaio clínico controlado e o uso de um fármaco na prática clínica habitual. Adaptada de TOGNONI e LAPORTE, 1989.

	<b>Ensaio clínico controlado</b>	<b>Prática clínica habitual</b>
<b>Número de pacientes</b>	Centenas, raramente alguns milhares.	Dezenas de milhares a dezenas de milhões
<b>Duração</b>	Dias, semanas.	Dias a anos
<b>População</b>	São excluídos pacientes com contra-indicações potenciais, a gestantes, crianças, idosos, etc.	Toda a população
<b>Outros tratamentos</b>	São evitados	É provável que ocorra a utilização de mais de um fármaco simultaneamente
<b>Dose</b>	Geralmente fixa	Geralmente variável
<b>Condições</b>	Seguimento rigoroso, maior informação.	Seguimentos menos rigorosos, pacientes geralmente menos informados.

Dentro deste contexto, a necessidade de conhecimento como esta droga ou substância química está sendo utilizada e quais os efeitos que produz em “sua vida real” é indiscutível.

A definição de utilização de uma substância química que melhor serve para o objeto desta Tese é adaptada de um informe da Organização Mundial da Saúde (WHO): “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de substâncias químicas em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências ambientais, médicas, sociais e econômicas resultantes” (WHO, 1976).

### **I.2.2- Toxicoepidemiologia**

O famoso estudo de Boston é um exemplo do desenvolvimento de um eficiente método de monitorização das reações adversas aos medicamentos (JICK et al., 1970). Outra conseqüência foi também a incorporação, pelos órgãos de vigilância sanitária de todo mundo, da responsabilidade pela avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos comercializados.

Associando o conhecimento proveniente da Farmacologia Clínica e da Epidemiologia surgiu a Farmacoepidemiologia, que pode ser definida como a aplicação do conhecimento, métodos e raciocínio, para estudar os efeitos tanto benéficos como adversos, bem como o uso de medicamentos em populações humanas. Possui como objetivo descrever, explicar, prever e controlar os efeitos e usos de tratamentos farmacológicos em populações definidas no tempo e espaço (STROM, 2000). Considerando que esta disciplina fica restrita somente aos efeitos decorrentes da utilização de medicamentos, a Toxicoepidemiologia apresenta um

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

caráter mais abrangente no que se refere à avaliação dos efeitos adversos, decorrentes da exposição de substâncias químicas em populações humanas. O mesmo se aplica à relação Fármaco/Toxicovigilância. Soma-se a isso, o fato do Ministério da Saúde, desde 1995, propor a criação de um Sistema de informações maior, o Sistema Nacional de Registro de Reações Adversas (SINARRA), que integraria as áreas de medicamentos, alimentos e agrotóxicos. Infelizmente, por questões políticas, não foi dada continuidade à implantação deste Sistema (ARRAIS, 1999).

### **I.2.3- Toxicovigilância**

Derivada de uma definição de Farmacovigilância proposta por LAPORTE E TOGNONI (1993), Toxicovigilância consiste na *“identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso de substâncias químicas utilizadas para as mais diversas finalidades, no conjunto da população ou em grupos de populacionais específicos”*. Outra definição consiste *“o conjunto de medidas e ações que têm por finalidade conhecer a ocorrência e fatores relacionados às intoxicações e promover sua prevenção ou controle”* (SÃO PAULO, 2000)

A notificação voluntária pelos profissionais de saúde é um método valioso para detecção de reações adversas aos medicamentos (RAM). De acordo com BURKE, TILSON E PLATT (1989), os Hospitais são culpados pela sub-notificação de experiências adversas ao uso destas substâncias mesmo quando são reconhecidas, o que prolonga, por um tempo indefinido, um melhor conhecimento do perfil de segurança dos fármacos e demais compostos utilizados pela população.

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

É necessário promover a toxicovigilância, após o registro de um novo princípio ativo, possibilitando assim que o perfil de segurança deste seja sempre atualizado, considerando que o desenvolvimento de um medicamento, um praguicida, ou qualquer outro produto, não termina no momento em que o fabricante recebe uma autorização de comercialização (STROM, 2000). Com a evolução tecnológica na área da Medicina, Agricultura, etc., e o crescente desenvolvimento de novos produtos, provenientes dos conhecimentos da biotecnologia e genética sem precedentes. Há, portanto, a real necessidade de estimar as eventuais conseqüências do uso destas inovações em milhões de pessoas. Por isso, acompanhar a utilização das substâncias químicas para agregar novos conhecimentos ao perfil de segurança, passa a ser um desafio de uma sociedade sem fronteiras, que compartilha o consumo e, conseqüentemente, dos problemas decorrentes deste.

Assim, tais definições ilustram as duas facetas complementares de uma atividade geral, cujo objeto consiste na vigilância da vida de um medicamento ou uma substância química na população, que é descrita mediante técnicas adequadas, padronizadas e, sobretudo, comparáveis.

O desenvolvimento de tecnologias em Toxicoe epidemiologia e Toxicovigilância para a prevenção e controle de problemas advindos do uso de medicamentos, praguicidas, alimentos eventualmente contaminados, somente poderá obter êxito se existir vontade para unir forças em prol da proteção da saúde coletiva, dos atores envolvidos.

#### **I.2.4- Os entraves técnicos e eventuais erros referentes à utilização de substâncias químicas**

Em junho de 1998, o Institut of Medicine criou o projeto *Quality of Health Care in America* (IOM, 1999b), com o objetivo de desenvolver estratégias que resultem na melhoria da qualidade em saúde para os próximos dez anos. O *Quality of Health Care in America Committee* (QHCAC) apresentou seu primeiro relatório em novembro de 1999, intitulado “*To err is human: building a safer health system*”, causando grande preocupação entre profissionais da saúde e na esfera governamental. As análises do QHCAC estimam que, pelo menos, 44.000 norte-americanos morrem anualmente em decorrência de erros de medicação. Usando resultados de outro estudo o QHCAC afirma que estas estimativas podem alcançar o patamar de 98.000 óbitos/ano. Quanto aos custos envolvidos, as estimativas são de que a ocorrência de eventos adversos que seriam preveníveis, mas que não o foram, responde por gastos na faixa de U\$ 17 a 29 bilhões (IOM, 1999b). Para essa análise, o QHCAC definiu erro como a falha ocorrida em uma ação planejada ao ser completada como desejada ou o uso de um plano inadequado para alcançar um objetivo. Portanto, os erros dependem de dois tipos de falhas: a ação originalmente planejada não é correta (erro de planejamento) ou a ação não foi processada como previamente tinha sido planejado (erro de execução) (IOM, 1999b). Por exemplo, o processo de medicação de um paciente inclui prescrição, comunicação de ordens sobre cuidados de saúde, rotulagem de produtos, embalagem e nomenclatura, manipulação ou produção de produtos farmacêuticos, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento do processo e utilização do medicamento. Deve-se considerar também como inclusos a prática profissional, os produtos de

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

saúde em si e os procedimentos. Erros de medicação são considerados como quaisquer eventos preveníveis que podem levar ou causar o uso inapropriado de medicamentos ou dano a pacientes, quando sob controle de profissionais da saúde, pacientes ou consumidores. Tais erros foram manchete no mundo inteiro, desde sua aparição na mídia impressa e televisiva, como também em periódicos científicos. No Brasil, outro fato também se incorporou à mídia – a falsificação de medicamentos.

### **I.2.5- O contexto brasileiro**

Todavia, o Brasil ainda não possui um sistema integrado de avaliação do impacto dos efeitos nocivos não só dos fármacos consumidos, mas decorrentes da utilização de substâncias químicas. Contudo, deve ser ressaltada a edição de algumas legislações, que podem ser consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância. Na década de setenta, ocorreram os primeiros esforços, no sentido de abordar as questões relacionadas com as reações adversas aos medicamentos.

Em 1976, foi promulgada a Lei 6.360 que obrigava os profissionais de saúde e as indústrias produtoras de medicamento, a notificarem os efeitos nocivos dos produtos no mercado. Em 1978, foi estabelecido, pela portaria 577 do Ministério da Saúde, o Sistema Nacional de Vigilância Farmacológica, mas que não obteve o sucesso desejado.

No processo de reforma sanitária, foi instituído pela Constituição de 1988, o Sistema Único de Saúde (SUS), que traz como princípios doutrinários a integralidade, a universalidade e a equidade e como princípios organizativos a

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

regionalização e hierarquização, bem como a descentralização, o comando único e a participação popular (BRASIL, 1988).

Várias iniciativas têm contribuído para que um fármaco não seja somente um insumo, mas um importante instrumento para que os princípios deste sistema sejam implementados, num contexto multiprofissional. Um importante referencial é a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998, que tem como objetivo *“garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais* (BRASIL, 2001, p. 9).

Com a aprovação da Política, que traz em suas diretrizes norteadoras, a promoção do Uso Racional de Medicamentos e a reorientação da Assistência Farmacêutica e fazem parte das suas prioridades as ações de Fármaco/Toxicoepidemiologia e Fármaco/Toxicovigilância, pode-se afirmar que este é o momento para realmente implantar estas atividades. A década de 90 foi marcada por iniciativas pioneiras, embora isoladas em alguns estados brasileiros, quanto ao desenvolvimento de ações em Farmacovigilância, tais como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, entre outros. Em 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços e vem estruturando-se gradativamente. Dentro de sua estrutura organizacional, foi instituída uma unidade técnica, denominada Unidade de Farmacovigilância – UFARM, responsável pelo desenvolvimento de diretrizes para o controle de riscos, qualidade e custos de medicamentos comercializados, implementando e coordenando um sistema nacional de Farmacovigilância, como parte da estruturação de um sistema nacional de vigilância sanitária, visando o uso seguro e vigilância de medicamentos no Brasil.

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

Dada a abrangência do campo de atuação sanitária e, historicamente, deter o poder administrativo sanitário pela fiscalização, inspeção e controle dos medicamentos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA assumiu a responsabilidade institucional pelas atividades de Farmacovigilância, devendo-se a isto a criação da UFARM,, caracterizando-se como uma contribuição encorajadora à implementação da referida Política de Medicamentos no país (PNM), ao lado de outras estratégias que têm contribuído para a reestruturação com o fortalecimento e a qualificação da Assistência Farmacêutica nos estados e municípios. O marco regulatório, para a estruturação do sistema de farmacovigilância, além da PNM, foi a publicação da Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 07 de maio de 2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, localizado na UFARM, integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização (GGSPS).

Um dos passos iniciais para a consolidação do sistema de farmacovigilância brasileiro foi a inserção do Brasil, em 2001, como membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* - Suécia, centro colaborador da Organização Mundial da Saúde. Uma estratégia adotada pela UFARM foi promover as condições necessárias para a sistematização de informações sobre segurança e efetividade de produtos comercializados com a criação de uma ampla rede de comunicação e notificação de informações, capaz de detectar, avaliar e tomar as providências necessárias no caso de algum produto vir a comprometer a saúde e o bem-estar dos usuários de medicamentos. Esta estratégia está baseada, principalmente, na **Notificação voluntária de suspeita de reações adversas a medicamentos (RAM) e desvios de qualidade** por qualquer profissional da área de saúde, diretamente para a



ANVISA, por meio de um formulário próprio. Este método busca, essencialmente, a identificação de reações graves, descritas ou não, dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo da identificação precoce de reações que possam trazer risco à saúde pública. Outra estratégia adotada pela ANVISA é a criação de rede de 100 hospitais sentinelas, distribuída por todo território nacional, para monitorar a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional desses medicamentos. Estes hospitais foram selecionados pelo porte em relação ao número de leitos e pelo número de programas de residência médica.

Um programa de toxicovigilância deveria adotar uma feição regionalizada e municipalizada, atendendo as necessidades e vocações próprias de cada área e utilizando, sempre que possível, a infra-estrutura das secretarias estaduais e municipais de saúde, ambiente, agricultura, segurança pública (estadual) de maneira integrada.

### **I.3- INTOXICAÇÃO, SEGURANÇA QUÍMICA X SISTEMAS DE NOTIFICAÇÃO**

Conceitualmente, a intoxicação aborda a toda manifestação clínica do efeito nocivo produzido em um organismo vivo como resultado da interação de uma substância química com esse organismo. Esta pode apresentar suas origens nos mais diversos aspectos: criminais, legais (pena de morte), acidentais (ocupacionais, alimentares, mordedura de animais, absorção acidental, medicamentosas) ou voluntárias (lesões auto infligidas, toxicodependência, terapêutica). Tal fenômeno se expressa pelos efeitos adversos ocasionados pela ação de uma substância tóxica em um sistema biológico. Em geral, a intoxicação é resultado de um efeito agudo,

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

que se manifesta como uma resposta severa e rápida, observada num pequeno intervalo de exposição. Já os efeitos crônicos são resultados de exposições prolongadas, em geral durante grande parte da vida do indivíduo. Estes efeitos são mais difíceis de serem relacionados à exposição, porque, nos dias de hoje, o homem se encontra exposto a uma enorme quantidade de substâncias químicas, estejam elas nos alimentos, no ar, na água ou nos medicamentos utilizados, e assim sucessivamente (Klaassen, *et al.*, 1996).

Atualmente, enfatiza-se a avaliação da segurança e o risco na utilização e manuseio de substâncias químicas, assim como a aplicação de dados obtidos através de estudos toxicológicos e epidemiológicos como base para o controle regulatório da presença destas, sejam de origem antropogênica ou não, nos mais diversos compartimentos e situações já explicitadas anteriormente.

O principal objetivo dos serviços de saúde é a produção de impacto positivo nas condições de saúde da população. Entretanto, a incorporação da epidemiologia às atividades dos serviços de saúde tem sido apenas parcial, constituindo, portanto, um grave obstáculo à elaboração de parâmetros de avaliação de avaliação/gerenciamento de riscos, bem como da avaliação da qualidade dos serviços e sua adequação à estrutura heterogênea da sociedade brasileira (PINHEIRO E ESCOTEGUY, 2002).

No Brasil, houve um crescimento, em intensidade e extensão, dos problemas relacionados à segurança química maior do que a capacidade de enfrentá-los. A reconhecida complexidade sócio ambiental no Brasil, associada às vulnerabilidades populacional e institucional, vem propiciando a utilização indiscriminada dos recursos naturais e sua contaminação, pela coexistência de modos de produção

arciacos com os da tecnologia avançada, resultando em diferentes formas e níveis de inserção social e poluição química (Freitas *et al.* 2002).

No entanto, a monitorização das condições de risco relacionadas ao meio ambiente (hazard surveillance) não integra o escopo da vigilância epidemiológica, pulverizando-se em diversas instituições internas ou externas ao SUS – vigilância sanitária, agricultura, meio ambiente, entre outras.

Considerando que os problemas acima explicitados influem na qualidade de vida das populações, a avaliação destes não pode depender única e exclusivamente de atos de denúncia, mas deve ser monitorada sistematicamente, visando a antecipar medidas de investigação e controle por parte dos órgãos responsáveis (SÃO PAULO, 2000).

Langmuir (1963), apresentou o conceito para a vigilância em saúde pública como observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças, mediante a coleta sistemática, a consolidação e a avaliação de informações de morbidade e mortalidade, assim como de outros dados relevantes, e a regular disseminação dessas informações.

Raska (1964) afirmou que a vigilância deveria ser conduzida respeitando as características particulares de cada agravo, com o objetivo de oferecer as bases científicas para as ações de controle, e sua complexidade técnica deveria estar condicionada aos recursos disponíveis de cada país.

### I.3.1- Sistemas de Informação em Saúde

O conhecimento atualizado das condições de saúde da população decorre da realização de estudos e análises das informações disponíveis, especialmente as referentes ao conjunto de indicadores básicos selecionados para acompanhamento periódico. A precisão desse conhecimento, por sua vez, depende, em grande parte, da qualidade dos dados gerados nos sistemas de informação de saúde, o que pode estar influenciado por múltiplos fatores, técnicos e operacionais. O uso regular desses dados, por serviços e instituições acadêmicas da área de saúde, contribui decisivamente para o progressivo aprimoramento dos sistemas e bases de dados e, conseqüentemente, para a consistência das análises realizadas.

Em relação à Vigilância Epidemiológica nada se faz sem a obtenção de informações. Por outro lado, um bom sistema de informações depende da periodicidade do fluxo de fornecimento dos dados e do criterioso preenchimento dos instrumentos de coleta (fichas de notificação e investigação, declaração de óbito, declaração de nascido vivo, boletins de atendimento, autorizações de internação, relatórios etc). A transformação desses dados (valor quantitativo obtido para caracterizar um fato ou circunstância) em informações (análise descritiva dos dados) pode ser feita em todos os níveis do sistema de saúde. Para isso, faz-se necessário organizá-los em tabelas e gráficos, que, dependendo do grau de complexidade das análises, podem ser realizados por todos os profissionais, ou por alguns com capacitação específica (Hennekens 1987).

A Lei Orgânica da Saúde - Lei 8080/90 prevê, em seu artigo 47, a organização pelo Ministério da Saúde, em articulação com os níveis estaduais e

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

municipais do SUS, de um Sistema Nacional de Informações em Saúde - SIS, integrado em todo o território nacional, abrangendo questões epidemiológicas e de prestação de serviços.

Denomina-se Sistema de informações ao conjunto de unidades de produção, análise e divulgação de dados, que atuam com a finalidade de atender às necessidades de informações de instituições, programas, serviços. Podem ser informatizados ou manuais.

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são aqueles desenvolvidos e implantados com o objetivo de facilitar a formulação e avaliação das políticas, planos e programas de saúde, subsidiando o processo de tomada de decisões, a fim de contribuir para melhorar a situação de saúde individual e coletiva. São funções dos SIS: planejamento; coordenação; supervisão dos processos de seleção, coleta, aquisição, registro, armazenamento, processamento, recuperação, análise e difusão de dados e geração de informações.

É importante salientar que, para a área de saúde, também são de interesse dados produzidos fora do setor (demográficos, de saneamento, documentais e administrativos). Dados não rotineiros e que são coletados esporadicamente, obtidos através de inquéritos, levantamentos e estudos especiais, também são muito úteis às análises da situação de saúde e da vigilância epidemiológica. A coleta de dados deve ser racional e objetiva, visando a construção de indicadores epidemiológicos ou operacionais que atendam aos objetivos de cada programa ou instituição, evitando-se descrédito do sistema e desperdício de tempo e recursos.

Denominam-se Indicadores as informações produzidas com periodicidade definida e critérios constantes, que revelam o comportamento de um fenômeno em um dado espaço de tempo. Para isso, faz-se necessário a disponibilidade do dado,

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

bem como, uniformidade, simplicidade técnica na elaboração e bom poder discriminatório do indicador.

A definição de caso de uma doença ou agravo, do ponto de vista epidemiológico, pode se modificar ao longo de um período em consequência das alterações na epidemiologia do agravo, da intenção de ampliar ou reduzir os parâmetros de ingresso de casos no sistema, aumentando a sensibilidade e especificidade para atender as necessidades de vigilância, etapas e metas de um programa especial de intervenção (Hennekens 1987).

### **I.3.1.1- Sistemas de busca ativa e passiva**

Dependendo das características do agravo, dos objetivos do sistema, dos recursos disponíveis, da fonte ou das fontes de informação a serem utilizadas, pode-se optar por sistemas ativos e passivos. Para se tomar a decisão a este respeito, devem ser analisadas as vantagens, desvantagens e limitações de cada um deles.

Os sistemas de vigilância passiva são caracterizados por possuir como fonte de informação a notificação espontânea, constituindo o método mais antigo e freqüentemente utilizado na análise sistemática de eventos adversos à saúde. São também aqueles que apresentam menor custo e maior simplicidade. Porém, este tipo de vigilância tem a desvantagem de ser menos sensível, ou seja, é mais vulnerável à subnotificação, portanto, menos representativo, apresentando maior dificuldade para a padronização da definição de caso.

Os sistemas ativos de coleta de informações constituem o outro tipo de vigilância. Essa forma de obtenção de dados é, geralmente, aplicada a doenças que

ocorrem raramente ou em sistemas de vigilância e as fontes de informação, geralmente constituídas por clínicas públicas e privadas, laboratórios e hospitais.

No início da década de 80, Vogt, Clark e Kappel (1986) compararam sistemas ativos e passivos, obtendo como resultado uma maior acuidade dos dados obtidos nos sistemas ativos, em comparação aos fornecidos pelos sistemas passivos. Com referência às fontes de dados disponíveis para a implementação de sistemas de sistemas de agravos específicos, são citados seis como as mais importantes: 1) vigilância com base em sistemas de notificações de doenças; **2) vigilância com base em sistemas articulados de laboratórios**; 3) vigilância com base em dados hospitalares; 4) vigilância com base em “eventos sentinela”; 5) vigilância com base em informações obtidas de “médicos sentinelas”; 6) vigilância com base em informações obtidas em unidades de assistência.

Os principais Sistemas de Informação em Saúde para a operacionalização do SUS e utilizados para efeito de comparação neste trabalho, são:

### **I.3.2- Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN**

Em 1975, a lei que instituiu o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica também criou a obrigatoriedade da notificação compulsória de algumas doenças, que era feita pelas Unidades de Saúde semanalmente, através do preenchimento do Boletim Semanal de Doenças. As Secretarias Estaduais faziam um consolidado mensal e o enviavam por aerograma para o Ministério da Saúde. Esse Sistema de Notificação Compulsória de Doenças (SNCD) sempre apresentou problemas de

subnotificação e supria limitadamente as necessidades mínimas de informação de morbidade do país.

Como conseqüência disso e visando melhorar a geração de informação, diversos sistemas paralelos foram criados nos diferentes níveis, incluindo o nacional. O Sistema de Informações de Agravos de Notificação - SINAN foi idealizado para racionalizar o processo de coleta e transferência de dados relacionados às doenças e agravos de notificação compulsória, embora o número de doenças e agravos por ele contemplados venha aumentando, sem relação direta com a compulsoriedade de sua notificação. O formulário padrão contém duas partes: a Ficha Individual de Notificação (FIN), que deve ser preenchida por profissionais das unidades assistenciais da rede privada, conveniada e pública; e a Ficha Individual de Investigação (FII), que, em geral, é preenchida pelo responsável da investigação. Os principais indicadores gerados pelo SINAN e SNCD são: taxa ou coeficiente de incidência, taxa ou coeficiente de prevalência, taxa ou coeficiente de letalidade. Com as fichas de investigação, muitas outras informações podem ser obtidas, como percentual de seqüelas, impacto das medidas de controle, percentual de casos suspeitos e confirmados, entre outras.

### **I.3.3- Sistema de Informação de Mortalidade – SIM**

Este sistema oferece informações da maior relevância para a definição de prioridades nos programas de prevenção e controle de doenças, a partir das declarações de óbito coletadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Sua Base de Dados é nacional, gerada e administrada pelo Centro Nacional de Epidemiologia -

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*



CENEPI em cooperação com o Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Sua operacionalização é feita a partir de um único documento padrão - a Declaração de Óbito (DO), sendo ele o documento de entrada do sistema nos estados e municípios. Os dados coletados são de grande importância para a vigilância sanitária e análise epidemiológica, além de estatísticas de saúde e demografia.

Os dados de Mortalidade podem ser obtidos através de:

- Arquivos do CD-ROM, distribuído pela Secretaria de Vigilância em Saúde;
- Consultas na “home-page” do DATASUS, em Informações de Saúde - Mortalidade.

O SIM foi criado pelo Ministério da Saúde em 1975 e, até recentemente, só era operado na administração central das Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Com o desenvolvimento de um sistema informatizado de seleção de causa básica de óbito, está sendo iniciada a sua descentralização para as Secretarias Municipais de Saúde (SMS). O formulário de entrada de dados é a Declaração de Óbito (DO). Os dados do SIM permitem calcular importantes indicadores para a Vigilância Epidemiológica, como: taxa ou coeficiente de mortalidade e mortalidade proporcional por grandes grupos de causas, por causas específicas, faixa etária, sexo, escolaridade, ocupação, e outras características constantes nas declarações de óbitos.

### I.3.1.3- Sistema de Informações Hospitalares - SIH/SUS

Este Sistema representa importante fonte de informação por registrar em torno de 70% (setenta por cento) das internações hospitalares realizadas no Brasil e por gerar diversos indicadores: mortalidade hospitalar geral (segundo alguma causa ou segundo algum procedimento específico); taxa de utilização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; índice de hospitalização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; índice de gasto com hospitalização por faixa etária e/ou sexo, geral ou por causa; tempo médio de permanência geral ou por alguma causa específica; valor médio da internação, geral ou por alguma causa específica; proporção de internação por causa ou procedimento selecionado; utilização de UTI e outros.

Por outro lado, este sistema contém informações que viabilizam efetuar o pagamento dos serviços hospitalares prestados pelo SUS, através da captação de dados em disquete das Autorizações de Internação Hospitalar - AIH - relativas a mais de 1.300.000 internações/mês. E mais, sendo o sistema que processa as AIHs, dispõe de informações sobre recursos destinados a cada hospital que integra a rede do SUS, as principais causas de internações no Brasil, a relação dos procedimentos mais freqüentes realizados mensalmente em cada hospital, município e estado, a quantidade de leitos existentes para cada especialidade e o tempo médio de permanência do paciente no hospital. Suas informações facilitam as atividades de Controle e Avaliação e Vigilância Epidemiológica em âmbito nacional e estão disponíveis para consulta, através de produtos desenvolvidos pelo DATASUS, gerados a partir do processamento da AIH.

A captação dos dados das Autorizações de Internação Hospitalar é feita através de meio magnético - disquetes - que são gerados no próprio hospital, através de programa desenvolvido pelo DATASUS e distribuído gratuitamente às Unidades Hospitalares. Esta forma de captação de dados abrange atualmente 100% das AIH/mês possibilitando a implantação nos municípios de bases de dados locais - Módulo Gerencial Básico - através da leitura e gravação nas Secretarias Municipais de Saúde que estiverem capacitadas, dos disquetes gerados pelas Unidades Hospitalares. Estas bases de dados locais permitirão, às Secretarias Municipais de Saúde, aos Conselhos Municipais de Saúde e ao público em geral, o acesso às informações referentes às internações ocorridas no município e, ainda, a interferência da auditoria nas internações indevidas antes do efetivo pagamento. Possibilita ainda aos municípios o processamento do faturamento mensal das internações (descentralização do sistema AIH).

### **I.3.5- O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas - SINITOX**

Vinculado ao Ministério da Saúde, é outro sistema que desempenha papel similar ao SINAN, recebendo notificações de intoxicações por agrotóxicos. Este, no Rio de Janeiro, compila informações sobre intoxicação de dois Centros, o Centro de Informações Toxicológicas (CIT), na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e o Centro de Controle de Intoxicações (CCIN) na Universidade Federal Fluminense (UFF) e disponibiliza estatísticas anuais sobre intoxicação por agrotóxico.

O CCIN e o CIT funcionam como Centros de Referência para informações sobre intoxicação, podendo os profissionais da área de saúde ou qualquer outra

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

pessoa obter informações sobre intoxicação, seu tratamento etc. Estes Centros, então, recolhem informações sobre o paciente e preenchem uma ficha com nome, idade, sexo, circunstância da intoxicação, agente tóxico, entre outros, classifica o tipo de ocorrência como intoxicação ou exposição, sugere o tratamento mais adequado e acompanha o caso até o desfecho final (cura, óbito, cura com seqüela etc). Os dados são então agrupados em tabelas e enviados para o SINITOX que reúne estas informações e divulga o número de casos notificados por ano.

### **I.3.6- Coleta e Divulgação das Informações**

É dever de todo o profissional de saúde da rede pública, conveniada e privada comunicar, à autoridade sanitária mais próxima, todos os casos suspeitos de doenças de notificação compulsória que compõem a lista brasileira, independente da confirmação diagnóstica, bem como as que foram acrescentadas nos âmbitos estaduais e municipais. Essa notificação pode ser feita em formulário próprio, por telefone, fax ou outro meio.

O objetivo da notificação é a adoção de medidas de controle pertinentes e a alimentação dos sistemas de informações. A notificação de casos suspeitos justifica-se pela necessidade de rapidez na execução de medidas de controle para algumas patologias, que podem não ter impacto se executadas tardiamente. A retroalimentação dos sistemas deve ser considerada como um dos aspectos fundamentais para o processo continuado de aperfeiçoamento, gerência e controle da qualidade dos dados. Tal prática deve ocorrer em seus diversos níveis, de modo sistemático, com periodicidade previamente definida, de modo a permitir a utilização

das informações nas atividades de planejamento, definição de prioridades, alocação de recursos e avaliação dos programas desenvolvidos.

### **I.3.7- O fenômeno da subnotificação**

A observação dos dados dos diversos SIS possibilita melhor entendimento do perfil de intoxicação por agrotóxico no Rio de Janeiro, assim como permite avaliar o sistema de notificação neste Estado. Da mesma forma, a análise dos dados traz à tona os pontos mais problemáticos destes sistemas, possibilitando a discussão de alternativas e soluções para sanar este quadro gerando um novo contexto no qual as estatísticas relacionadas aos números de intoxicações serão mais próximas da realidade.

A subnotificação de doenças pode determinar a diminuição da eficiência das ações de controle na medida em que pode induzir distorções, na tendência observada em sua incidência ou na estimativa de risco atribuível de se contrair uma enfermidade, bem como na morbidade e na mortalidade. Como consequência, interfere na exatidão da avaliação do impacto de medidas de intervenção.

O foco recai sobre a seguinte questão: quais os fatores que contribuem e/ou determinam falhas no processo de notificação dos agravos decorrentes da exposição a substâncias químicas?

De fato, diversos autores tem relatado a ocorrência deste fenômeno nas diversas áreas das doenças infectocontagiosas (ex.: HIV, dengue, etc.), e da saúde do trabalhador (ex.: indústria do carvão, agrotóxicos, etc.) (FERREIRA *et. al*, 2000;

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

PASSOS *et. al.*, 2004; Dias *et. al.*, 2002). Entretanto, no que se refere ao tema em questão, não há relato de estudos comparativos entre os sistemas de informação que visam avaliar o dimensionamento do fenômeno de subnotificação.

## **CAPÍTULO II: JUSTIFICATIVA**

Diante da problemática explicitada, o Laboratório de Toxicologia do Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (CESTEH) pertencente à Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), juntamente com o Laboratório de Toxicologia do Instituto Médico Legal Afrânio Peixoto (IML-AP) ligado ao Departamento de Polícia Técnico-científica (DPTC), da Polícia Civil do Estado do Rio de Janeiro (PCERJ) e com o Centro de Informações Científicas e Tecnológicas (CICT) vêm desde 2003, desenvolvendo esforços no sentido de desenvolver, alimentar e viabilizar a disseminação de informações referentes os casos de exposição/intoxicação a substâncias químicas no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

O desenvolvimento deste projeto coordenado pelo Prof. Dr. Jefferson Jose Oliveira da Silva, antes de começar a ser executado, já demonstrava interesse de diversas instituições governamentais no estabelecimento de convênios para a sistemática disseminação destas valiosas informações, o que demonstra a importância desta nova ferramenta para a mensuração dos agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas, mais próximas à realidade da nossa sociedade.

O Laboratório de Toxicologia do IML-AP/DPTC/PCERJ não contava com uma infra-estrutura tecnológica e de recursos humanos mínima capaz de responder a estas demandas. Logo, foram concentrados esforços para não somente implantar tais condições, como também para conhecer os fatores que poderiam influenciar (positivamente ou negativamente) o gerenciamento destas informações. Deste conjunto de ações se originou o trabalho a seguir apresentado.



### **III- OBJETIVOS**

Um dos maiores problemas enfrentados pelas instâncias tomadoras de decisão, no que diz respeito à implementação de programas de vigilância e prevenção nestas áreas relaciona-se com a real quantificação ou dimensionamento do problema. Neste sentido um Sistema de informações toxicológicas forense constitui um parâmetro de fundamental importância para o estudo de utilização das substâncias químicas.

Dentro desta fundamentação, o objetivo geral desta Tese foi desenvolver um Sistema de Informações toxicológicas forense no âmbito do Estado do Rio de Janeiro, avaliar o perfil epidemiológico (estudo espaço-tempo-pessoa) das exposições/intoxicações envolvendo a utilização de substâncias químicas, e diagnosticar/quantificar qualquer eventual fenômeno de subnotificação através da comparação dos achados com os dados oriundos dos Sistemas de Informações existentes.

### **III.1 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Criação de um Sistema de Informações em Toxicologia Forense no âmbito do Estado do Rio de Janeiro;
- Avaliação do perfil epidemiológico para cada agravo (substância).
- Verificação da subnotificação através da comparação direta dos casos encontrados com os Sistemas de Informações disponíveis (SINITOX, SINAN, etc.);

## **CAPÍTULO IV - METODOLOGIA**

Toda a história da cultura demonstra apenas quais métodos o homem adotou para subjugar seus desejos insatisfeitos.

Sigmund Freud, 1856 – 1939.

Austríaco inventor da Psicanálise.

## IV.1 – HIPÓTESE DE TRABALHO

A investigação científica pode ser descrita como a construção de uma resposta a uma indagação previamente estabelecida. A pergunta que move esta Tese é: Quais as estratégias e ferramentas necessárias para a realização de um estudo de estatísticas vitais relacionados com a utilização de substâncias químicas? Qual o perfil epidemiológico dos agravos decorrentes da utilização destas na população do Estado do Rio de Janeiro em um dado período? Existe de fato o fenômeno da subnotificação? É possível quantificá-lo através da comparação com outros Sistemas existentes?

Tentando responder a estas indagações, será testada a hipótese abaixo, naturalmente decorrentes da discussão apresentada no capítulo anterior.

**HIPÓTESE: Ocorrem efeitos indesejáveis agudos com relação bastante específica com a utilização de substâncias químicas na população do Estado do Rio de Janeiro.**

Como classicamente se procede nos testes de hipótese (Miettinen, 1985), a verificação da mesma deverá ser feita através da busca de evidências no sentido de rejeitar a respectiva hipótese nula não associada (**Não** ocorre efeitos indesejáveis ...).

## IV.2 – MATERIAL

### IV.2.1 – Equipamentos

Agitadores de tubos Phenix AP56;

Agitadores magnéticos Quimis Q-221-1 e Q-216-11;

Balança de precisão Quimis Q500L2IOC;

Banho-maria Quimis Q-334-13;

Capelas Quimis Q-216-23;

Centrífuga clínica BIO ENG BE4004;

Cromatógrafo a gás SHIMADZU GC 17A, acoplado a detector de ionização em chama (FID), headspace HSS4A, módulo de comunicação CBM-102, microcomputador Intel Pentium 3 e impressora HP deskjet 3425 (especificados abaixo);

Cronômetro;

Estufa de secagem e esterilização Fanem 315SE;

Impressora Epson matricial LX 300;

Impressora jato de tinta HP deskjet 3425;

Lavadora ultra-sônica Unique USC 1400;

Liquidificador industrial;

Micro computador Intel Pentium 3 (Genuine Intel) 1.0 GHz; memória RAM 256 Mb;; winchester 20 Gb 7200 rpm; placa de vídeo AGP 64 Mb; som (on-board); placa de rede 10/100 pci; gabinete atx 3 baias; fonte 400 wats ATX bivolt; 2 caixas de som; teclado 105 teclas c/ acentuação; mouse ps/2 c/ tecla net scroll; monitor de 15"

SVGA color digital Samsung® SyncMaster 3Ne;

Micro computador intel pentium 3 1.0 GHz HT - BUS 800; memória RAM 64 Mb; winchester 20 Gb 7200 rpm; som (on-board); placa fax/modem 56k v-92 pci; placa de rede 10/100 pci; gabinete atx 3 baias; fonte 400 wats ATX bivolt; 2 caixas de som; teclado 105 teclas c/ acentuação; mouse ps/2 c/ tecla net scroll; monitor de 15" SVGA color digital Samsung® SyncMaster 3Ne;

Micro computadores AMD Duron™ 1,60 GHz; memória RAM 128 Mb DDR 333;; winchester 20 Gb 7200 rpm; placa de vídeo AGP 64 mb gforce 4 - 8x; som (on-board); placa de rede 10/100 pci; gravador externo CDRW HP; gabinete atx 3 baias; fonte 400 wats ATX bivolt; 2 caixas de som; teclado 105 teclas c/ acentuação; mouse ps/2 c/ tecla net scroll; monitor de 15" SVGA color digital Samsung® SyncMaster 3Ne;

Phâmetro Tecnopon mpA 210 versão 2.3;

Placas aquecedoras/agitadoras Quimis Q-225-1.

#### **IV.2.2 – Material de consumo**

OBS.: Com exceção dos gases e dos padrões primários e secundários, todos os reagentes apresentam grau analítico (P.A.).

Acetato de etila P.A. Vetec

Acetona P.A. QEEL

Ácido hexacloroplatínico Merck

Ácido Nítrico Merck

Ácido perclórico Merck

Cilindros tipo "T" (9.6 m<sup>3</sup> - 200Kgf/cm<sup>2</sup>) de ar sintético – Grau FID – White Martins

Cilindros tipo "T" (9.6 m<sup>3</sup> - 200Kgf/cm<sup>2</sup>) de Hidrogênio – Grau FID – White Martins

Cilindros tipo "T" (9.6 m<sup>3</sup> - 200Kgf/cm<sup>2</sup>) de Nitrogênio – Grau FID – White Martins

Cloreto de Paládio Merck

Cloreto Férrico Merck

Cloreto Férrico Merck

Clorofórmio P.A. Numa Química

Cubas de vidro para cromatografia de camada delgada

Diclorometano P.A. Vetec

Éter etílico P.A. Vetec

Hidróxido de amônio Merck

Iodeto de Potássio Merck

Iodeto de Potássio Merck

Isopropanol P.A. Vetec

Metanol Vetec

Padrões Primários certificados (1mg) Sigma™ e Accustandard™.

Padrões Secundários (cedidos pelas indústrias farmoquímicas) - 10 e 1 mg.mL<sup>-1</sup>

Piridina Merck

Sílica gel 60G Vetec

Solução de Ácido Clorídrico (2 N)

Solução de Hidróxido de Sódio (11,8 N)

Solução de Tungstato de Sódio a 25%

Solução desproteinizante de Stevens

Solução tampão acetato de sódio (2 M) – pH 5,0.

Solução tampão borato de sódio (0,125 M) – pH 9,2

Subcarbonato de Bismuto Merck

Sulfato de Cobre Merck

Sulfato de Sódio Anidro Isofar



## IV.3 – MÉTODOS

### IV.3.1 –A rotina de trabalho laboratorial

Ao contrário de outros serviços médico-legais e mesmo técnico-policiais, um único caso para a toxicologia representa na grande maioria das vezes cinco procedimentos analíticos diferenciados, doravante denominados como marchas analíticas. Um caso padrão contém sangue e vísceras (estômago, conteúdo estomacal e fígado), de onde são solicitadas as pesquisas: indeterminada de drogas, a alcoolemia e eventualmente a análise de monóxido de carbono no sangue, constituindo assim seis marchas analíticas diferentes. Basicamente uma marcha analítica é composta por três etapas: 1-moagem (exceto no caso de sangue), 2-extração das drogas do material biológico (matriz) com auxílio de solventes orgânicos (realizada em três faixas de acidez diferentes, com intuito de extrair o mais amplo espectro de drogas) e, finalmente, 3- a análise propriamente dita da presença da droga na amostra que é realizada em dois níveis. No primeiro, realiza-se a triagem que consiste na verificação da presença de alguma substância potencialmente ativa na amostra e a segunda que constitui a identificação da droga que é a análise específica e confirmatória. Adiciona-se a este procedimento a marcha relativa à análise de álcool que sofre um procedimento absolutamente diferenciado, pois não requer extração, e tem sua detecção e quantificação realizada por uma metodologia distinta, bem como a análise de monóxido de carbono.

### **IV.3.2– Entrada de amostras no serviço e processamento inicial das amostras**

As amostras que são recebidas após prévia conferência da documentação (requisição, material enviado x recebido, etc.), vêm normalmente acondicionadas em sacos plásticos identificados. As vísceras sofrem então um processamento de moagem em liquidificadores industriais com capacidade para 2 litros. Tal procedimento visa o aumento da superfície de contato da matriz biológica com o solvente orgânico. Após esta etapa as amostras são acondicionadas em sacos plásticos e estocadas em freezer até o momento da extração.

### **IV.3.3- Extração dos analitos**

Independentemente da droga suspeita a ser investigada e considerando que o coeficiente de partição é um dos parâmetros físico-químicos mais amplamente utilizados em estudos nesta área do conhecimento, as amostras processadas, conforme descrito no item no IV.2.2, são manualmente misturadas a solventes orgânicos de diferentes polaridades faixas de pH (6,0; 9,0 e 13,0), com o objetivo de se extrair o maior número possível de substâncias presentes na matriz biológica.

A seguir a mistura amostra / solvente é colocada em funis de decantação, onde a fase composta pelo solvente é retirada e armazenada, enquanto a fase composta pela matéria biológica é novamente submetida a outros solventes orgânicos repetindo o processo sucessivamente por mais duas vezes. Todos solventes obtidos nesta etapa, onde em tese se encontram as drogas, são evaporados à secura,

identificados quanto ao grau de acidez da extração. Estes são denominados agora de extratos e aguardam sua análise propriamente dita (KUBINYI, 1979; WERMUTH, 2000; DEVILLERS et al., 1998).

#### **IV.3.4- Análise propriamente dita**

Os extratos obtidos na etapa anterior são analisados por cromatografia em camada delgada (TLC) e as substâncias observadas nesta análise são comparadas com padrões de drogas disponíveis no laboratório. Na TLC, a fase estacionária é uma camada fina formada por um sólido granulado (ex.: sílica) depositado sobre uma placa de vidro. Pequenas gotas de solução das amostras a serem analisadas são aplicadas em um ponto próximo ao extremo inferior da placa (aproximadamente 1 cm), previamente ativada (90 °C em 1h). Então a mesma é colocada em um recipiente contendo a fase móvel (solvente ou mistura de solventes). A polaridade do solvente deverá ser de acordo com a substância que se deseja separar. Como somente a base da placa fica submersa, o solvente começa a molhar a fase estacionária e sob por capilaridade. Deixa-se secar a placa após o deslocamento da fase móvel sobre ela. A revelação da placa é feita com a aplicação de um reativo que de cor às substâncias de interesse (Tabela 3).

No caso de ser observada a presença de alguma substância suspeita são realizadas outras cromatografias em camada delgada com sistema de solventes diferentes do primeiro. Esta é considerada a análise confirmatória (CLARKE, 1986).

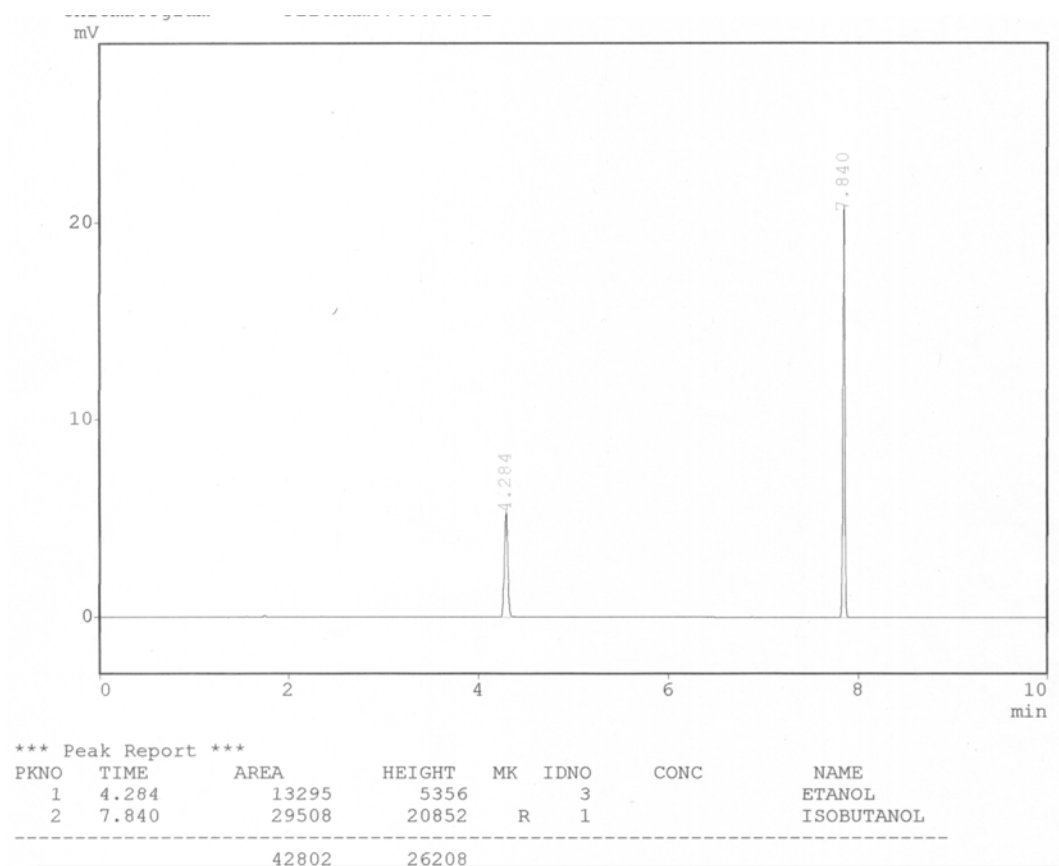
**Tabela 3:** Principais fases móveis e respectivos reveladores utilizados para a separação de substâncias por TLC – triagem.

<b>Revelador</b>	<b>Grupo reativo ou indicação</b>
<b>FRAÇÃO ÁCIDA - Clorofórmio:acetona (8:2)</b>	
Nitrato mercurioso	Barbitúricos
Zwikker	Barbitúricos
<b>FRAÇÃO NEUTRA - Acet. Etila:metanol:amônia (85:10:5)</b>	
Cloreto férrico	fenóis
Ludy Tenger	-
<b>FRAÇÃO BÁSICA - Clorofórmio Metanol (9:1)</b>	
FPN	Fenotiazínicos e benzodiazepínicos
Iodo platinado	Aminas terciárias
<b>OUTRAS MARCHAS ANALÍTICAS – Hexano:acetona (8:2)</b>	
Cloreto de Paládio	Praguicidas

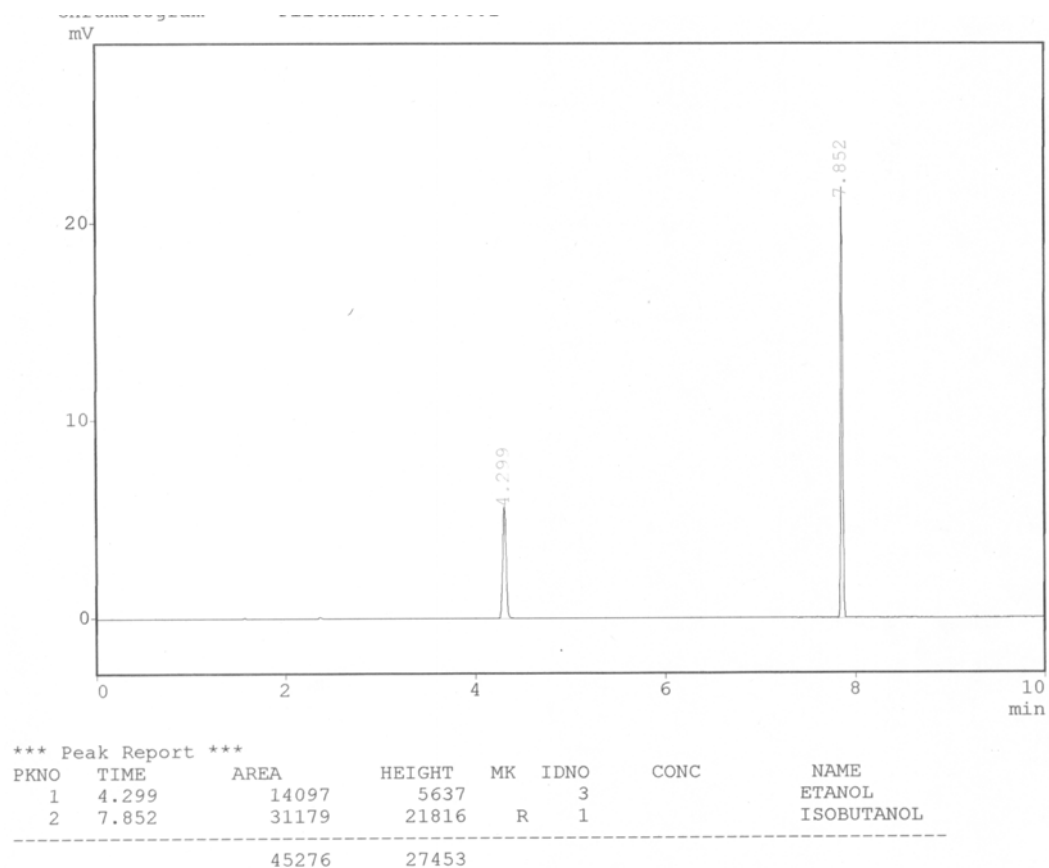
#### IV.3.5- Determinação de etanol em amostras de sangue e urina

A determinação de etanol em amostras de sangue e urina foi feita em cromatógrafo a gás SHIMADZU GC-17A (Shimadzu, Japan) equipado com coluna capilar de sílica fundida DB-WAX® (30 m x 0,25 mm) (J&W Scientific, USA) e detector de ionização em chama (FID).

Para a quantificação do etanol, as amostras foram analisadas de acordo com modificação do procedimento descrito por Corrêa e Pedroso (1997) e comparadas com a relação entre altura de picos cromatográficos de amostras de urina e de sangue (100 µL) adicionadas de padrão interno (400 µL - isobutanol – 30 mg.L<sup>-1</sup>). A curva de calibração e padrão de etanol nas concentrações de 0,10 a 5,00 g.L<sup>-1</sup>. As condições de operação foram: Temperaturas do “vial” 95 °C, da seringa e do injetor a 110 °C e do detector a 200 °C; temperatura da coluna, programada, sendo a inicial de 35 °C/1min, rampa de aquecimento de 6,5 °C/min até 165 °C. Tempos de equilíbrio do forno e de pré-tratamento da amostra: 10 min; injeção: modo "split" 1/20. Gás de arraste: Nitrogênio, vazão de 1,47 mL/min. Tempo de corrida: 20 minutos. Os tempos de retenção do etanol e do isopropanol correspondem a 4,28 e 7,84 minutos respectivamente (Figuras 2 e 3).



**Figura 2:** Cromatograma típico de amostra de sangue. 1) etanol; 2) isopropanol



**Figura 3:** Cromatograma típico de amostra de urina. 1) etanol; 2) isopropanol

A validação do método proposto foi obtida por meio da avaliação dos parâmetros de linearidade ( $R = 0,99975 - n = 5$ ), limite de detecção ( $LOD = 0,03 \text{ g.L}^{-1}$ ), limite de quantificação ( $LOQ = 0.1 \text{ g.L}^{-1}$ ), repetitividade (mesmo dia, mesmo analista e mesmo equipamento), bem como o parâmetro denominado precisão intermediária (três dias diferentes, mesmo analista e mesmo equipamento), constituem portanto os coeficientes de variação intra e inter-ensaio respectivamente. Os valores obtidos estão dentro da faixa de 2,75 a 5,70 % ( $n=5$ ), que é considerada aceitável dentro dos preceitos analíticos estabelecidos na literatura (CONCIL DIRECTIVE, 1994).

#### **IV.3.6-Determinação de Monóxido de Carbono (CO) em amostras de sangue**

O método utilizado foi o desenvolvido por Beutler e West, em 1984 que tem por base a absorção diferencial da COHb e da hemoglobina reduzida, obtida por tratamento da amostra com ditionito de sódio.

#### **IV.3.7-Teste de Reinsch**

Utilizado para a determinação qualitativa de íons de metais pesados detecta a presença de metais através da coloração compatível com Mercúrio, Arsênio, Bismuto ou Antimônio.



A 15 mL de conteúdo estomacal ou 15 g de rim moído, em tubo de ensaio de 50 mL, é adicionado 2,0 mL de água destilada. Após este procedimento, 3 mL de HCl concentrado é pipetado e 3 lâminas de cobre (0,5 cm X 0,5 cm), previamente tratadas com ácido nítrico (3 N) e posteriormente lavadas com água destiladas, são adicionadas ao tubo. Logo após, as amostras são submetidas ao aquecimento por duas horas a 80 °C. As lâminas de cobre são removidas, lavadas com água destilada em abundância. Alterações na cor da lâmina são observadas (CLARKE, 1986).

#### **IV.3.8 – Desenvolvimento de banco de dados (BD) relacional**

A metodologia dos sistemas de gerenciamento de banco de dados relacionais está voltada para o manuseio de vários arquivos, através de um campo comum a todos eles e que os inter-relaciona (JONES, 1986; 1987).

Por se tratar de um estudo abrangente atrelado a uma significativa mudança de eixo tecnológico, o desenvolvimento do banco de dados relacional se deu através de alguns importantes procedimentos, baseados, sobretudo, na lógica de funcionamento e de produção de laudos. Posteriormente foram realizadas reuniões sistemáticas com o recurso humano envolvido (peritos, técnicos e auxiliares policiais de necropsia do Serviço) com o objetivo de estabelecer quais as informações que apresentam relevância e que deveriam compor o BD. Posteriormente, foi criado um formulário em papel, no intuito de facilitar e orientar a coleta das informações relevantes de cada caso que deu entrada no referido Serviço de Toxicologia. Após

inúmeras críticas e sugestões, as variáveis constantes são evidenciadas nas Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8.

Todas as Informações deste BD são armazenadas em uma Tabela, também chamada de “Entidades”. Portanto, este BD contém uma Tabela "Laudos", onde são armazenadas informações sobre os diversos Laudos toxicológicos. As diversas informações de cada Laudo consistem os "Atributos" da entidade Laudo, também chamados de “Campos da Tabela Laudo”. O Registro do Laudo é constituído pelo conjunto de seus atributos, bem como seus respectivos valores. O Campo “Chave Primária” (identifica de maneira única cada Registro de uma Tabela, evitando a duplicidade de informação), isto é, de posse do valor da Chave Primária somente é localizado um registro com aquele valor no campo Chave Primária. Para o desenvolvimento deste Banco esta chave é composta pelos atributos “número do documento”, “Delegacia Policial” e “Nome do Periciado”. Quanto a integridade dos dados, foi estabelecido o bloqueio de algumas operações (notadamente exclusão e alteração) nos dados de campos da chave primária utilizada no relacionamento de uma tabela (OPPEL, 2005).

#### **IV.3.9 – Gerenciamento das informações e softwares empregados**

O Banco de Dados foi desenvolvido na plataforma Access 2002 (Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001). As informações produzidas (de 2000 a 2004) foram formatadas armazenadas em planilhas do Excel (Copyright Microsoft Corporation® 1985-2001). Posteriormente, esta última planilha foi convertida e analisada pelo

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

**Tabela 4:** Variáveis que compõe a identificação do caso constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

<b>IDENTIFICAÇÃO DO CASO</b>	Tipo do documento;
	Número do documento;
	Delegacia Policial e respectiva localização (ex.: Bairro ou Município);
	Dígito verificador;
	Número de Registro no Serviço de Toxicologia;
	Ano;
	Data da necropsia;
	Nome do periciado (*);
	Data da entrada no Serviço de Toxicologia;
	Perito responsável pelo caso e respectivo número de matrícula.

(\*) Por questões éticas e legais estas variáveis são excluídas no ato de cada transferência para o MS/FIOCRUZ.

**Tabela 5:** Variáveis que compõe o campo de informações prévias de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

<b>INFORMAÇÕES PRÉVIAS</b>	Tipo do documento;
	Número do documento (*);
	Delegacia Policial e respectiva localização (ex.: Bairro ou Município);
	Dígito verificador;
	Número de Registro no Serviço de Toxicologia;
	Sexo;
	Cor;
	Idade;
	Removido de ... (ex.: Hospital, via pública, residência, etc.);
	Circunstância ... (envolvimento com drogas, PAF, etc...);
	Periciado (*);
	Pesquisa solicitada (indeterminada de tóxicos, alcoolemia, monóxido de carbono, etc...);
	Suspeita (Inseticidas, cocaína, ansiolíticos, etc...);
	Uso de Medicamento
Hospitalizado	

(\*) Por questões éticas e legais estas variáveis excluídas no ato de cada transferência para o MS/FIOCRUZ.

**Tabela 6:** Variáveis que compõe o campo material recebido e análise de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

<b>MATERIAL RECEBIDO E ANÁLISE</b>	
<b>Material enviado</b>	<p>Tipo do documento;</p> <p>Número do documento (*);</p> <p>Delegacia Policial e respectiva localização (ex.: Bairro ou Município);</p> <p>Dígito verificador;</p> <p>Número de Registro no Serviço de Toxicologia;</p> <p>Fluidos biológicos enviados (sangue, urina, bile, conteúdo estomacal, etc ...);</p> <p>Vísceras enviadas (estômago, fígado, cérebro, rim, etc...);</p> <p>Inconformidade (ex.: amostra formolizada, coagulada, etc.);</p>
<b>Material analisado</b>	<p>Análise de sangue e respectivo método</p> <p>Análise de urina e respectivo método</p> <p>Análise de vísceras e respectivos métodos</p>

(\*) Por questões éticas e legais estas variáveis excluídas no ato de cada transferência para o MS/FIOCRUZ.

**Tabela 7:** Variáveis que compõe o campo resultados de cada caso, constantes no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

---

**RESULTADOS**

---

---

Tipo do documento;

Número do documento;

Delegacia Policial e respectiva localização (ex.: Bairro ou Município);

Dígito verificador;

Número de Registro no Serviço de Toxicologia;

Data do Resultado

Impressão

Pesquisa(s) solicitada(s)

Método(s) utilizado(s)

Resultados

Referências bibliográficas

---

**Tabela 8:** Botões especiais que compõe os diversos campos no Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

---

<b>IDENTIFICAÇÃO DO CASO</b>	Atualizar; Fechar; Fechamento temporário; Excluir registro; Último registro; Localizar registro; Informações prévias; Material enviado e análise; Resultados; Visualizar relatório;
<b>RESULTADOS</b>	Cada perito possui um botão com “hiperlink” ao Editor de Texto contendo seus respectivos resultados personalizados.

---

SPSS (Pacote Estatístico para Ciências Sociais) para Windows, versão 12.0 (Copyright SPSS® Inc. 1989-2003). As figuras foram produzidas utilizando o programa Sigma Plot para Windows, versão 8,02 demo Copyright© 1986-1995 Jandel Corporation®, e posteriormente inseridas no texto. A distribuição dos casos em relação ao espaço (mapas) foi processada utilizando a plataforma TabWin (desenvolvido pelo Departamento de Informação e Informática do SUS – DATASUS).

Foi considerado como positivo todo caso detectado pelo método analítico disponível no Laboratório ou, no caso da determinação da concentração de etanol, toda análise acima de 0,6 g.L<sup>-1</sup> (limite estabelecido pelo Código de Trânsito Brasileiro – CTB, para o estado de embriagues).

O cálculo do coeficiente de prevalência (CP) utilizou a equação adaptada de LAURENTI *et al.* (1987), NASCIMENTO E EDILSON (2000) e ROUQUAYROL (1988):

$$CP = \frac{\text{Casos positivos existentes na área (Estado ou Município do Rio de Janeiro) , no período t}}{\text{População da área (Estado ou Município), no meio do período t}} \times K$$

Onde K= 100.000

t = 2000 a 2004 (estudo de avaliação do perfil epidemiológico) ou no ano de 2000 (comparação entre os sistemas de informação)



E, para os cálculos necessários ao dimensionamento de eventuais quadros de subnotificação entre os Sistemas de Informação:

$$\text{Subnotificação (\%)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de registros por grupo de substâncias do Sistema de Informação Teste (ex.: SIM ou SINITOX), no período } t}{\text{N}^\circ \text{ de registros por grupo de substâncias do Sistema de Informação Referência (IML), no período } t} \times 100$$

$$t = 2000$$

## **CAPÍTULO V – RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O resultado de qualquer pesquisa científica séria só pode ser o surgimento de duas novas questões, onde antes só havia uma.

Thorstein Veblen, 1857 – 1929.

Sociólogo americano.

## V.1 – Criação do Banco de Dados relacional

O desenvolvimento desta ferramenta permitiu uma significativa agilidade no levantamento, processamento e na transferência das informações referentes os casos de intoxicação que deram entrada no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/PCERJ no período de 2000 a 2004. Um estudo deste porte, se executado através da busca ativa de laudos, apenas os procedimentos de levantamento e contagem das informações disponíveis, provavelmente levariam meses para ser concluído. Através da utilização deste BD relacional, o tempo médio para levantamento, processamento e cruzamento das informações, bem como execução de testes estatísticos pertinentes é da ordem de algumas horas. Outro aspecto relevante, a respeito desta ferramenta, trata da contribuição significativa para o estudo da dinâmica administrativa do Laboratório (número de casos liberados por perito, tempo médio da liberação de laudos etc.). As figuras 4, 5, 6 e 7 representam as telas que compõem o referido banco. Devido às propriedades do software empregado – ambiente integrado ao Sistema Operacional, permitiu o fácil desenvolvimento de aplicações e geração de relatórios (ALVES, 2004). Como se pode observar, o usuário tem à disposição a possibilidade de efetuar uma série de consultas relativas ao estudo da tríade pessoa-tempo-espço (ex.: casos confirmados de praguicidas X mês de março de 2000 X município do Rio de Janeiro).

Entre os impactos que tal tecnologia causou destacam-se: aumento da velocidade de transmissão e de acesso às informações; aumento da capacidade de produzir, armazenar e transmitir informações; maior flexibilidade nos formatos em

Documento n° Doc. DP: DP/Hospital: Digito verificador: Registro no Laboratório:

ano:

Data de necropsia: Periciado:

Data de entrada: Perito: Matricula: Atualizar

fechamento temporario

Informações prévias

Último registro

Material enviado e análise

Fechar

Excluir registro

Localizar registro

Resultados

Visualizar relatório

Registro: 2539 de 2539

Iniciar Microsoft Access 15:19

**Figura 4:** Tela inicial do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001)

Informações prévias

Documento n° Doc. DP: Dígito verificador: Registro no Laboratório:

Sexo Cor Idade

Removido Circunstância

Periciado:

Pesquisa solicitada:

Suspeita

Uso de medicamento/droga  Hospitalizado

Especificar

Fechar formulário

Iniciar Documento1 - Microsoft ... Microsoft Access PT 15:19

**Figura 5:** Tela de informações prévias do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).

**Material recebido e análise**

Documento n° Doc. DP: Dígito verificador: Registro no Laboratório:

Fluidos Material enviado Visceras

Sangue  Baço  Coração  Rim  Encéfalo  Estômago  Fâneros  
 Urina  Fígado  Intestino  Ossos  Pâncreas  Pulmão  Outros  
 Humor vítreo  
 Bile  
 Cont. estomacal

Especifique outros:   
Inconformidade

**Material analisado**

Análise de sangue Método  Análise de urina Método  
 Análise de viscera

Fechar formulário

Windows taskbar: Iniciar, Documentos, Documentos1 - Microsoft..., Microsoft Access, PT, 15:19

**Figura 6:** Tela de material enviado e análise do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).

Documentos e Formulários

Documento n° Doc. DP: Digito verificador: Reg. Laboratório: Data do Resultado

Imp

Positivo

Pesquisa realizada:

Resultado: Método utilizado:

Fechar formulário Pri

E m a n á l i s e

Iniciar Documento1 - Microsoft ... Microsoft Access PT 15:19

**Figura 7:** Tela de resultados do Banco de Dados desenvolvido no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/IML-AP/PCERJ (plataforma Access 2002 - Copyright Microsoft Corporation® 1992-2001).

que as informações podem ser produzidas, armazenadas, disponibilizadas e acessadas. Não há dúvidas de que governos, empresas, pesquisadores e diferentes segmentos sociais passaram a depender crescentemente, do acesso às mais diversas fontes de informação para a realização de suas atividades (ALBERTS, *et al.* 2002)

Um Banco de Dados com essas características positivas acaba por ampliar a própria capacidade de atuação do conjunto do Instituto, amplificando sua produtividade, reduzindo seus custos e facilitando a elaboração de respostas rápidas a consultas e perguntas imprevistas, freqüentemente dirigidas a instituições com características do IML-AP por seus múltiplos usuários.

A natural evolução do Sistema, no entanto, requer tempo, recursos humanos devidamente capacitados e em quantitativo suficiente, bem como investimentos na estrutura analítica do Laboratório, todos eles escassos na atual conjuntura econômica do Estado e do país. Mesmo assim, os primeiros passos nessa direção já vem sendo dados.

A assinatura de um Convênio de cooperação técnica firmado (publicado em 13/12/2004 no Diário Oficial da União) entre a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a Polícia Civil do Estado do Rio de Janeiro (PCERJ) que dispõe sobre a remessa sistemática das informações toxicológicas. Em contrapartida o Centro de Informações em Ciência e Tecnologia (CICT) pertencente à primeira instituição foi responsável pela informatização do Serviço de Toxicologia/IML-AP, bem como contratação de recurso humano para digitação dos laudos retrospectivos.

Entre as primeiras providências para reduzir o risco de fragmentação e/ou pane desse Sistema, está o armazenamento do conjunto dos dados em um único servidor, a fim de facilitar o controle de sua atualização e manutenção. Outro

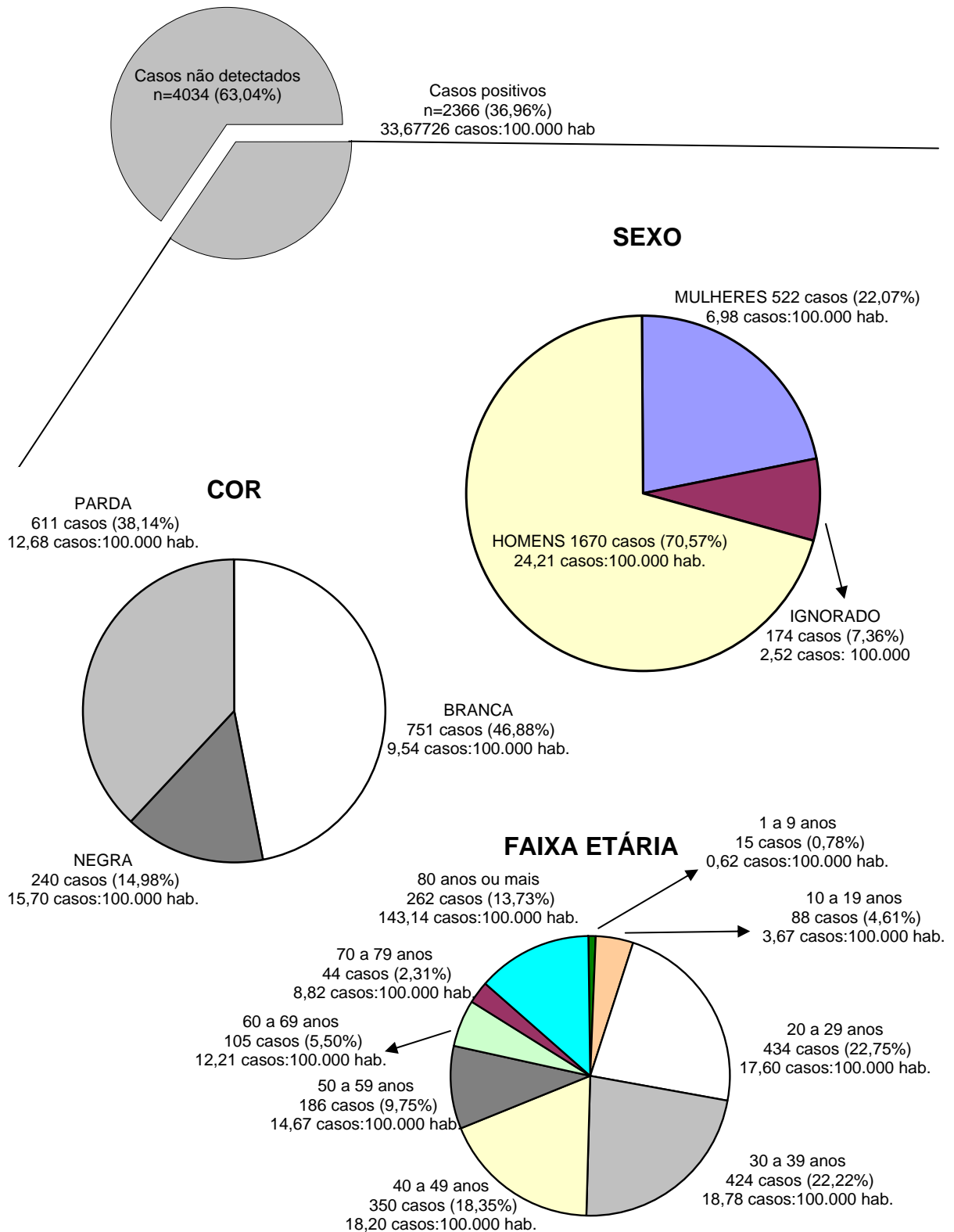


procedimento adotado estreitamente relacionado com a integridade dos dados e validação do Sistema, trata da execução de cópias sistemáticas da tabela principal de registros (“back ups”) em CDs para posterior arquivamento no Setor.

## V.2- Avaliação do perfil de exposição/intoxicação

Os vieses inerentes aos estudos epidemiológicos de base populacional foram aparentemente controlados neste estudo. A estrutura da amostra por faixa etária foi semelhante àquela projetada pelo IBGE, o que confirmou a representatividade do estudo e demonstrou que não houve viés de seleção (HENNEKENS, 1987).

No período do estudo (2000 a 2004) foram concluídos no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/PCERJ, 6370 casos. Mais de um terço dos casos concluídos - 2366 (36,96%) foram considerados positivos. Para estes, a grande maioria foi composta por indivíduos do sexo masculino (n=1670 – 70,57% ou 24,21 casos:100.000 hab.), de cor negra (n= 240 casos - 14,98% ou 15,70 casos:100.000 hab.) ou parda (n=611 – 38,14% ou 12,68 casos:100.000 hab.). Em relação à faixa etária, foi observado que o periciado tinha em média 38 anos (38,39±22,70), estando a maior parte da amostra situadas nas faixas de 20 a 29 anos (n=434 – 22,75% ou 17,60 casos:100.000 hab.), 30 a 39 anos (n=424 – 22,22% ou 18,78 casos:100.000 hab.) e 40 a 49 anos (n=350 – 18,35% ou 18,20 casos:100.000 hab.). Foi possível notar também a elevada prevalência na faixa etária de 80 anos ou mais. Para as variáveis cor e faixa etária, portanto, foram levados em conta os dados devidamente ajustados pela população (Figura 8).



**Figura 8:** Distribuição geral dos casos e respectiva estratificação por sexo, cor e faixa etária no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

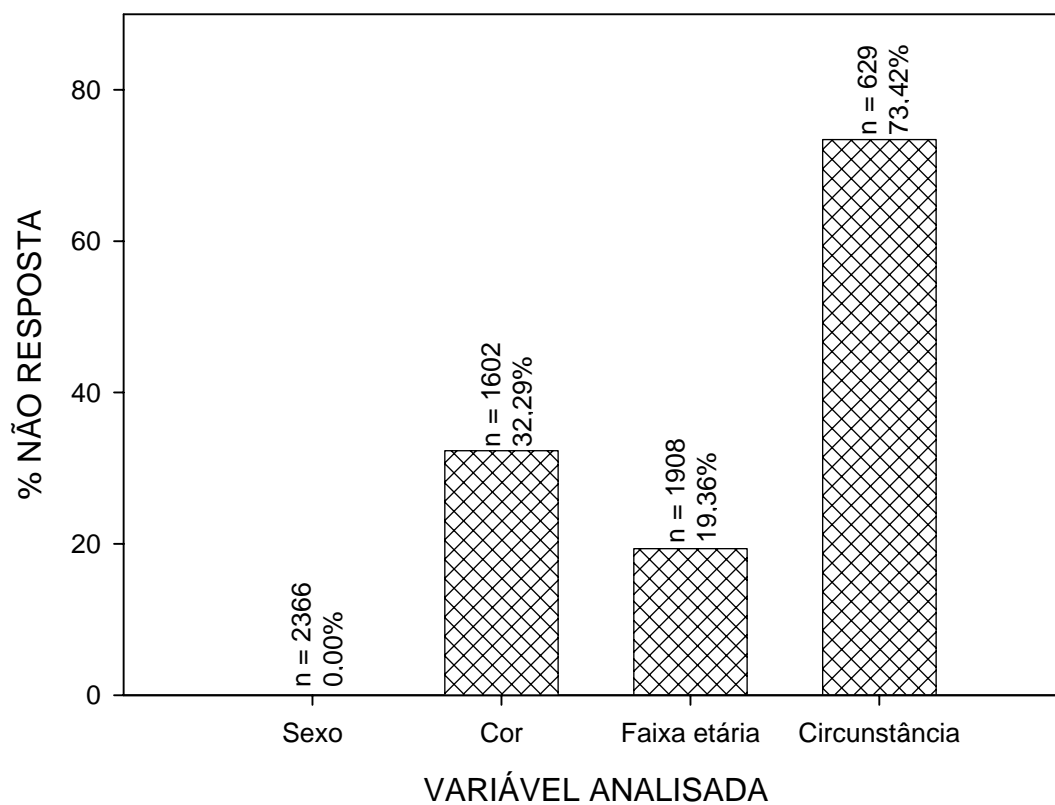
*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

Com base nos resultados gerais produzidos foi possível verificar uma certa similaridade de prevalência, referentes à utilização de substâncias químicas para a população do Estado do Rio de Janeiro, quando comparados a desfechos de mesma natureza produzidos na literatura internacional. De fato, com relação ao grau de positividade das análises, os achados desta Tese estão em consonância com BHANA E VISSER, 2004, que relataram ter encontrado 34,64% de exames toxicológicos positivos em um estudo retrospectivo realizado no período de 2000 e 2001, na África do Sul. Por se tratar de um país considerado “em desenvolvimento”, os aspectos sócio-econômicos podem interferir não só na variável analisada (positividade), mas também na eventual alteração de utilização e/ou detecção das substâncias e, devem portanto ser levados em conta (ILLIEV AND AKABALIEV, 2002).

Maiores inferências relativas às categorias faixa etária e cor serão detalhadas adiante, após a estratificação por categoria de substâncias.

Com o objetivo de investigar a robustez das informações prestadas para cada categoria, o próximo passo consistiu no estabelecimento do índice de não resposta. As variáveis “sexo” e “faixa etária” apresentaram índices aceitáveis (0,00 e 19,36% respectivamente). O mesmo não ficou evidenciado para os itens “cor” (32,29%) e “circunstância” (73,42%) (Figura 9).

Antes de discutir tais achados é importante ressaltar que tais informações são provenientes da requisição de exame toxicológico e/ou laudo provisório. Estes, por sua vez utiliza a guia de remoção do cadáver preenchida no local do crime. No dia a dia o policial (inspetor ou delegado), ao se deparar com os fatos violentos que devem relatar (homicídios e outros crimes), por critérios meramente subjetivos ou



**Figura 9:** Percentual de não resposta (“missing”) dos casos positivos em relação a cada variável estudada - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).

lançam mão de uma das várias definições "étnicas" brasileiras ou simplesmente omitem tal "informação", se não a julgar imprescindível para a perícia médico legal. O mesmo vale para a variável "circunstância", entendendo que a guia de remoção do cadáver constitui os primeiros documentos extraídos para o processo de investigação. Portanto, não é de se estranhar a presença de elementos de incerteza acerca da verdadeira causa jurídica (ex.: homicídio ou suicídio?). Outros aspectos relacionados ao estado em que o cadáver é encontrado, podem contribuir para este fenômeno.

Como neste trabalho não foram realizadas análises multivariadas, pois se trata de um estudo descritivo. Não há pretensão de indicar fatores preditores e/ou causais da morte derivada direta ou indiretamente pelo uso de tais substâncias. Portanto, este indicador ("circunstância"), por si só, permite aprimorar as estratégias de saúde e segurança públicas, orientando os serviços para um melhor planejamento e priorização das ações nos níveis nacional (pelo caráter inédito do estudo), regional e local. No futuro entretanto, com o devido desenvolvimento deste Projeto, direcionando para um estudo analítico, tais procedimentos deverão ser executados com o devido cuidado de exclusão destas variáveis com elevados índices de não resposta (HENNEKENS, 1987).

Através da avaliação das informações obtidas do Banco de Dados Relacional foi possível observar, além das diferenças entre as diversas substâncias, a real possibilidade de estratificação dos casos por sexo, faixa etária e cor da pele.

No intuito de observar a frequência dos agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas, a análise das informações por gênero apontou mais uma vez para uma elevada prevalência (1583 casos - 66,94%, 22,68 casos:10.000 hab.) de casos envolvendo álcool, seguida dos casos envolvendo carbamatos. (304 casos -

12,85% - 4,30 casos:10.000 hab). Estas substâncias juntas, responderam por 79,79% dos casos positivos que foram concluídos no período de estudo. As demais categorias de substâncias apresentaram valores abaixo de 6,00% e podem ser detalhadamente evidenciadas na Tabela 9.

De certa forma, consubstanciando os resultados obtidos nesta Tese, um estudo realizado na Turquia no período compreendido entre 1996 e 2001, com 4251 autópsias realizadas no Conselho de Medicina Forense local, apontou que os inseticidas como a causa mais comum encontrada em 43% dos casos positivos. O álcool surge como terceira causa, com 20% dos Laudos positivos. Em relação aos inseticidas, os organofosforados constituem o grupo de maior prevalência (78%) (ELIF *et al.*, 2003).

A natureza ou procedência da amostra pode interferir para eventuais alterações no perfil de prevalência das substâncias em questão. Duas pesquisas realizadas em hospitais do mesmo país supracitado direcionam para a presença de medicamentos como principal causa, seguidos de gases, álcool e praguicidas (TUFEKCI *et al.*, 2004; KEKEC *et al.*, 2004).

Em periciados do sexo masculino, ficou constatada uma elevada prevalência dos casos positivos para álcool (n= 1213 – 76,63%, 17,58 casos:100.000 hab.). Os agravos decorrentes da utilização de carbamatos também apresentaram considerável prevalência (n= 191 – 62,83%, 2,77 casos:100.000 hab.) quando comparada às demais categorias de substâncias. Merecem destaque também os exames positivos para cafeína (n= 82 – 65,08%, 1,19 casos:100.000 hab.), cocaína (n= 44 – 58,67%, 0,64 casos:100.000 hab.), anticonvulsivos (n= 44 – 51,16%, 0,64 casos:100.000 hab.) e analgésicos (n= 34 – 43,59%, 0,49 casos:100.000 hab.). Em relação ao sexo feminino, álcool, carbamatos e cafeína, respeitadas as devidas

**Tabela 9:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

<b>Substância</b>	<b>N° casos (%)</b>	<b>N° casos:100.000 hab.</b>
<b>Álcool</b>	<b>1583 (66,94)</b>	<b>22,68</b>
<b>Analgésicos</b>	<b>78 (3,30)</b>	<b>1,08</b>
Anestésicos	13(0,55)	0,18
Ansiolíticos	7 (0,30)	0,10
<b>Anticonvulsivos</b>	<b>86 (3,64)</b>	<b>1,20</b>
Antidepressivos	3 (0,13)	0,04
Antihistamínicos	3 (0,13)	0,04
Antiepiléticos	3 (0,13)	0,04
Antiparasitários	1 (0,04)	0,01
Antipsicóticos	33 (1,40)	0,46
<b>Cafeína (*)</b>	<b>126 (5,33)</b>	<b>1,78</b>
<b>Carbamatos</b>	<b>304 (12,85)</b>	<b>4,30</b>
<b>Cocaína</b>	<b>75 (3,17)</b>	<b>1,05</b>
Lidocaína (*)	12 (0,51)	0,17
THC	2 (0,09)	0,03
CO	24 (1,01)	0,34
Metais pesados	1 (0,04)	0,01
Nicotina (*)	2 (0,08)	0,03
Organofosforados	9 (0,38)	0,13
Solventes	1 (0,04)	0,01
<b>TOTAL</b>	<b>2366 (100%)</b>	<b>33,68</b>

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas.

proporções, também foram responsáveis pelas maiores prevalências (n= 229 – 14,47%, 3,06; n= 94 – 30,92%, 1,26 e n= 43 – 34,13%, 0,57 casos:100.000 hab, respectivamente). Analgésicos, anticonvulsivos e cocaína também representaram um papel secundário (n= 41 – 52,56%, 0,55; n= 37 – 43,02%, 0,49 e n= 31 – 41,33%, 0,41 casos:100.000 hab, respectivamente), mas não menos importante ao estudo do gênero em questão. Outro fenômeno que foi observado, está relacionado com a predominância na distribuição dos casos positivos ser masculina (14 grupos de substâncias em um total de 20 – 70%), com grau de significância ( $p < 0,01$ ) para álcool, cafeína e carbamatos (Tabela 10).

Em relação ao sexo ignorado (ex: indivíduo carbonizado, esqueletizado ou que apresente dificuldade na identificação do sexo, no momento da remoção do cadáver, registrado na guia de remoção do mesmo, requisição de exame ou laudo de autópsia), os resultados evidenciados na Tabela 11, com exceção dos casos positivos para cafeína, apresentam o mesmo perfil de prevalência observado em homens e mulheres. Mais uma vez, álcool (n= 141 – 81,04%, 2,04 casos:100.000 hab.), carbamatos (n= 19 – 10,92%, 0,28 casos:100.000 hab.), anticonvulsivos (n= 5 – 2,87%, 0,07 casos:100.000 hab.) e analgésicos (n= 3 – 1,72%, 0,04 casos:100.000 hab.) despontaram como as substâncias mais utilizadas (Tabela 11).

Consistentemente com os valores encontrados nesta Tese, um estudo realizado em Bangladesh, no período compreendido entre 1997 e 1998, utilizando dados toxicológicos provenientes do Serviço de Toxicologia Forense local, apontou para um elevado número de taxas de mortalidades masculina, relacionadas principalmente a praguicidas (organoclorados e fosforados). Outras publicações similares provenientes de países desenvolvidos corroboram este quadro no que se refere ao gênero e substâncias utilizadas (ISLAM AND ISLAM, 2003; TEIXEIRA et



**Tabela 10:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e sexo no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Substância	♀		♂		X <sup>2</sup> p
	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	
<b>Álcool</b>	<b>229(14,47)</b>	<b>3,06</b>	<b>1213(76,63)</b>	<b>17,58</b>	<b>4,79E-148 (*)</b>
<b>Analgésicos</b>	<b>41(52,56)</b>	<b>0,55</b>	<b>34(43,59)</b>	<b>0,49</b>	0,42 (NS)
Anestésicos	8(61,54)	0,11	4(30,77)	0,06	0,25 (NS)
Ansiolíticos	5(71,43)	0,07	1(14,29)	0,02	0,10 (NS)
<b>Anticonvulsivos</b>	<b>37(43,02)</b>	<b>0,49</b>	<b>44(51,16)</b>	<b>0,64</b>	0,44 (NS)
Antidepressivos	ND(0,00)	0,00	3(100,00)	0,04	0,08 (NS)
Antihistamínicos	2(66,67)	0,03	1(33,33)	0,02	0,56 (NS)
Antiepiléticos	2(66,67)	0,03	1(33,33)	0,02	0,56 (NS)
Antiparasitários	1(100,00)	0,01	ND(0,00)	0,00	0,32 (NS)
<b>Antipsicóticos</b>	<b>15(45,50)</b>	<b>0,20</b>	<b>16(48,49)</b>	<b>0,23</b>	0,86 (NS)
<b>Cafeína (*)</b>	<b>43(34,13)</b>	<b>0,57</b>	<b>82(65,08)</b>	<b>1,19</b>	<b>4,86E-4(*)</b>
<b>Carbamatos</b>	<b>94(30,92)</b>	<b>1,26</b>	<b>191(62,83)</b>	<b>2,77</b>	<b>9,15E-09(*)</b>
<b>Cocaína</b>	<b>31(41,33)</b>	<b>0,41</b>	<b>44(58,67)</b>	<b>0,64</b>	0,13 (NS)
Lidocaína (*)	3(25,00)	0,04	9(75,00)	0,13	0,08 (NS)
THC	ND(0,00)	0,00	2(100,00)	0,03	0,16 (NS)
CO	9(37,50)	0,12	14(58,33)	0,20	0,30 (NS)
Metais pesados	ND(0,00)	0,00	1 (100)	0,02	0,32 (NS)
Nicotina (*)	ND(0,00)	0,00	2(100)	0,03	0,16 (NS)
Organofosf.	2(22,22)	0,03	7(77,78)	0,10	0,10 (NS)
Solventes	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,02	0,32 (NS)
<b>TOTAL</b>	<b>522(22,07)</b>	<b>6,98</b>	<b>1670(70,57)</b>	<b>24,23</b>	-

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.  
 Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente "sexo" como referência;  
 (ND) Não detectado;  
 (\*) Grau de significância estatística  $P < 0,01$  (IC = 99%);  
 (NS) Não significativo  $P \geq 0,01$ .

**Tabela 11:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e sexo ignorado no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

<b>Substância</b>	<b>Nº casos (%)</b>	<b>Nº casos:10.000 hab.</b>
<b>Álcool</b>	<b>141 (81,04)</b>	<b>2,04</b>
Analgésicos	3 (1,72)	0,04
Anestésicos	1 (0,58)	0,02
Ansiolíticos	1 (0,58)	0,02
<b>Anticonvulsivos</b>	<b>5 (2,87)</b>	<b>0,07</b>
Antidepressivos	ND(0,00)	0,00
Antihistamínicos	ND(0,00)	0,00
Antiepiléticos	ND(0,00)	0,00
Antiparasitários	ND(0,00)	0,00
Antipsicóticos	2 (1,15)	0,03
Cafeína (*)	1 (0,58)	0,02
<b>Carbamatos</b>	<b>19 (10,92)</b>	<b>0,28</b>
Cocaína	ND(0,00)	0,00
Lidocaína (*)	ND(0,00)	0,00
THC	ND(0,00)	0,00
CO	1 (0,58)	0,02
Metais pesados	ND(0,00)	0,00
Nicotina (*)	ND(0,00)	0,00
Organofosf.	ND(0,00)	0,00
Solventes	ND(0,00)	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>174 (100,00)</b>	<b>2,52</b>

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.  
Os valores em percentagem (%) apresentam a variável dependente “substância” como referência;  
(ND) Não detectado;

al., 2004). KAA E. AND TEIGE (1993) relataram que o álcool e benzodiazepínicos foram responsáveis por 80% dos laudos toxicológicos forenses positivos na Dinamarca, no período de 1980 a 1989.

De uma forma geral, estudos que utilizam dados toxicológicos hospitalares também demonstraram uma correlação entre mortes causadas por substâncias químicas e o sexo masculino. BATRA e colaboradores (2003) observaram que 67% dos casos detectados eram compostos por homens e relacionados ao uso de inseticidas. JOUBERT em 1990, observou uma prevalência masculina da ordem de 60%. Entretanto, a exceção foi constatada em países do Oriente Médio que, por questões provavelmente explicadas por idiosincrasias culturais (ex.: muçumanos), apontam as mulheres como o sexo mais suscetível a estes agravos causados principalmente por medicamentos (TUFEKCI *et al.*, 2004; MOGHADAMNIA A.A. and ABDOLLAHI, 2002.; ANDIRAN AND SARIKAYALAR, 2004).

Através da análise da variável “cor da pele”, ficou caracterizado que a “cor branca” e a “cor parda” respondem por 85,02% dos casos positivos. Contudo, deve ser levado em consideração o coeficiente de prevalência, no qual a cor negra prevalece com 1,70 casos:100.000 hab., seguida da cor parda – 12,68 casos:100.000 hab. e cor branca – 9,54 casos:100.000 hab. No que tange a distribuição dos casos por categoria de substâncias, álcool (Branca: n= 469 – 47,18%, 5,96; Negra: n= 151 – 15,19%, 9,88 e Parda: n= 374 – 37,63%, 7,76 casos:100.000 hab.) e carbamatos (Branca: n= 130 – 54,85%, 1,65; Negra: n= 25 – 10,55%, 1,64 e Parda: n= 82 – 34,60%, 1,70 casos:100.000 hab.), mais uma vez, configuram como as principais substâncias envolvidas nas três categorias. Dependendo da variável independente (cor) analisada, cocaína, cafeína, anticonvulsivos e analgésicos se alternaram em relação ao perfil de distribuição das

análises ditas positivas e podem ser detalhadamente observadas na Tabela 12.

Estes resultados devem ser interpretados de forma extremamente criteriosa, entendendo que há um viés de diagnóstico inerente e impossível de ser controlado em uma população altamente miscigenada como a deste estudo.

Independentemente do fenômeno supracitado ou não, o fato é que há uma carência muito grande de informações a respeito do impacto das variáveis étnicas relacionadas com a utilização de substâncias químicas, mesmo em populações onde tal fenômeno (miscigenação) acontece em menor monta. Apesar disso, os resultados gerados foram coincidentes com as diferenças encontradas em investigações com dados do Centro de Controle de Intoxicações dos EUA, que relatam a maioria das ocorrências a homens “não brancos” acometidos pelo uso de praguicidas (Klein-Schwartz and Smith, 1997). Em outro estudo realizado na África do Sul, de 1970 a 1976, o autor relata que homens brancos estão mais sujeitos a drogas de abuso e mulheres e crianças negras a praguicidas e ressalta a prioridade de ação para este segundo grupo (JOBERT, 1982).

O próximo passo consistiu na avaliação do perfil de utilização das substâncias por faixa etária. Foi observada uma concentração da prevalência na faixa que a sociedade considera como produtiva - 20 a 49 anos (63,32% dos casos positivos). Novamente, álcool (20 a 29: n= 251 – 21,31%, 10,18; 30 a 39: n= 260 – 22,07%, 11,51 e 40 a 49 anos: n= 207 – 17,57%, 10,76 casos:100.000 hab.) e carbamatos (20 a 29: n= 50 – 18,25%, 2,03; 30 a 39: n= 35 – 28,93%, 1,55 e 40 a 49 anos: n= 58 – 21,17%, 3,02 casos:100.000 hab.) respondem pela elevada prevalência das análises ora conceituadas como positivas. É importante ressaltar que para estas mesmas faixas etárias, cocaína, cafeína, anticonvulsivos e analgésicos se

**Tabela 12:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e cor no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Cor	BRANCA		NEGRA		PARDA	
	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:10.000 hab.
<b>Álcool</b>	<b>469(47,18)</b>	<b>5,96</b>	<b>151(15,19)</b>	<b>9,88</b>	<b>374(37,63)</b>	<b>7,76</b>
<b>Analgésicos</b>	<b>19(33,93)</b>	<b>0,24</b>	<b>12(21,43)</b>	<b>0,79</b>	<b>25(44,64)</b>	<b>0,52</b>
Anestésicos	5(38,46)	0,06	2(15,38)	0,13	6(46,15)	0,12
Ansiolíticos	4(66,67)	0,05	1(16,67)	0,07	1(16,67)	0,02
<b>Anticonvulsivos</b>	<b>30(45,45)</b>	<b>0,38</b>	<b>11(16,67)</b>	<b>0,72</b>	<b>25(37,88)</b>	<b>0,52</b>
Antidepressivos	1(33,33)	0,01	1(33,33)	0,07	1(33,33)	0,02
Antihistamínicos	1(50,00)	0,01	0(0,00)	0,00	1(50,00)	0,02
Antiepiléticos	2(66,67)	0,03	0(0,00)	0,00	1(33,33)	0,02
Antiparasitários	0(0,00)	0,00	1(100,00)	0,07	0(0,00)	0,00
Antipsicóticos	11(42,31)	0,14	7(26,92)	0,46	8(30,77)	0,17
<b>Cafeína (*)</b>	<b>25(29,76)</b>	<b>0,32</b>	<b>16(19,05)</b>	<b>1,05</b>	<b>43(51,19)</b>	<b>0,89</b>
<b>Carbamatos</b>	<b>130(54,85)</b>	<b>1,65</b>	<b>25(10,55)</b>	<b>1,64</b>	<b>82(34,60)</b>	<b>1,70</b>
<b>Cocaína</b>	<b>32(45,07)</b>	<b>0,41</b>	<b>11(15,49)</b>	<b>0,72</b>	<b>28(39,44)</b>	<b>0,58</b>
Lidocaína (*)	0(0,00)	0,00	0(0,00)	0,00	6(100,00)	0,12
THC	0(0,00)	0,00	0(0,00)	0,00	1(100,00)	0,02
CO	12(63,16)	0,15	2(10,53)	0,13	5(26,32)	0,10
Metais pesados	1(50,00)	0,01	0(0,00)	0,00	1(50,00)	0,02
Nicotina (*)	0(0,00)	0,00	0(0,00)	0,00	2(100,00)	0,04
Organofosforados	4(100,00)	0,05	0(0,00)	0,00	0(0,00)	0,00
<b>Solventes</b>	<b>5(83,33)</b>	<b>0,06</b>	<b>0(0,00)</b>	<b>0,00</b>	<b>1(16,67)</b>	<b>0,02</b>
<b>TOTAL</b>	<b>751(46,88)</b>	<b>9,54</b>	<b>240(14,98)</b>	<b>15,70</b>	<b>611(38,14)</b>	<b>12,68</b>

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas.

alternaram em relação ao perfil de distribuição das análises ditas positivas e podem ser detalhadamente observadas nas Tabelas 13a e 13b.

De fato, a elevada prevalência do binômio “álcool e carbamatos”, se fez presente em quase todo o espectro de faixa etária conduzido neste estudo. A exceção à regra observada se restringiu a crianças de 1 a 9 anos, onde analgésicos seguidos de carbamatos foram responsáveis pelas maiores prevalências observadas (n= 5 – 6,94%, 0,21 e n= 4 – 1,46%, 0,17 casos:100.000 hab., respectivamente). Outro resultado que merece destaque trata da grande prevalência de casos de álcool em pacientes de 80 anos ou mais (n=241 – 20,46%, 131,57 casos:100.000 hab.). Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente “faixa etária” como referência.

Tomando por base os resultados apresentados neste trabalho, de uma maneira geral há uma certa similaridade com o relatado na literatura internacional. Contudo, ao que se refere às principais substâncias causadoras para a faixa etária mais vulnerável, há de se considerar as eventuais diferenças sócio-econômicas, culturais e, sobretudo as relacionadas às tecnologias analíticas empregadas (ex.: sensibilidade do método X quantidade do material coletado – crianças.).

Abdollahi e colaboradores (1997), utilizando dados hospitalares retrospectivos de 1994, evidenciaram que a faixa etária mais vulnerável está situada entre 21 e 40 anos, sendo a categoria dos medicamentos responsável por 60,2% das ocorrências. Uma avaliação dos dados de toxicologia forense da população paquistanesa, no período de 1997 a 2001, identificou uma maior prevalência nas terceira e quarta décadas correlacionando-as com o uso de heroína em 65,38% dos casos (ALI *et al.*, 2003).

**Tabela 13a:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e faixa etária (1 a 49 anos) no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Faixa etária	1 a 9 anos		10 a 19 anos		20 a 29 anos		30 a 39 anos		40 a 49 anos	
	casos (%)	hab :100.000	casos (%)	hab :100.000	casos (%)	hab :100.000	casos (%)	hab :100.000	casos (%)	hab :100.000
Álcool	2(0,17)	0,08	30(2,55)	1,25	251(21,31)	10,18	260(22,07)	11,51	207(17,57)	10,76
Analgésicos	5(6,94)	0,21	8(11,11)	0,33	16(22,22)	0,65	17(23,61)	0,75	11(15,28)	0,57
Anestésicos	ND(0,00)	0,00	2(15,38)	0,08	4(30,77)	0,16	4(30,77)	0,18	2(15,38)	0,10
Ansiolíticos	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	2(25,00)	0,08	3(37,50)	0,13	ND(0,00)	0,00
Anticonvulsivos	1(1,25)	0,04	8(10,00)	0,33	19(23,75)	0,77	23(28,75)	1,02	20(25,00)	1,04
Antidepressivos	ND(0,00)	0,00	1(33,33)	0,04	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
Antiepiléticos	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(33,33)	0,04	1(33,33)	0,05
Antihistamínicos	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(25,00)	0,04	1(25,00)	0,04	1(25,00)	0,05
Antiparasitários	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,05
Antipsicóticos	ND(0,00)	0,00	2(5,88)	0,08	7(20,59)	0,28	7(20,59)	0,31	8(23,53)	0,42
Cafeína (*)	1(0,83)	0,04	8(6,61)	0,33	27(22,31)	1,09	35(28,93)	1,55	31(25,62)	1,61
Carbamatos	4(1,46)	0,17	21(7,66)	0,88	50(18,25)	2,03	44(16,06)	1,95	58(21,17)	3,02
Cocaina	ND(0,00)	0,00	6(8,70)	0,25	34(49,28)	1,38	20(28,99)	0,89	6(8,70)	0,31
Lidocaina (*)	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	9(81,82)	0,36	2(18,18)	0,09	ND(0,00)	0,00
Maconha	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(50,00)	0,04	1(50,00)	0,05
CO	2(8,70)	0,08	2(8,70)	0,08	9(39,13)	0,36	2(8,70)	0,08	2(8,70)	0,10
Metais pesados	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,04	ND(0,00)	0,00
Nicotina (*)	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(50,00)	0,04	1(50,00)	0,04	ND(0,00)	0,00
Organofosforados	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	3(37,50)	0,12	2(25,00)	0,09	1(12,50)	0,05
Solventes	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,04	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>15(0,78)</b>	<b>0,62</b>	<b>88(4,61)</b>	<b>3,67</b>	<b>434(22,75)</b>	<b>17,60</b>	<b>424(22,22)</b>	<b>18,78</b>	<b>350(18,35)</b>	<b>18,20</b>

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas.

Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente "faixa etária" como referência;

**Tabela 13b:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e faixa etária no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Substância	50 a 59 anos		60 a 69 anos		70 a 79 anos		80 anos ou mais	
	casos (%)	:100.000 hab	casos (%)	:100.000 hab	casos (%)	:100.000 hab	casos (%)	:100.000 hab
<b>Alcool</b>	116 (9,85)	9,15	57 (4,84)	6,63	14 (1,19)	2,81	241 (20,46)	131,67
<b>Analgésicos</b>	8 (11,11)	0,63	1 (1,39)	0,12	2 (2,78)	0,40	4 (5,56)	2,19
<b>Anestésicos</b>	1 (7,69)	0,08	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Ansiolíticos</b>	ND(0,00)	0,00	1 (12,50)	0,12	1 (12,50)	0,20	1 (12,50)	0,55
<b>Anticonvulsivos</b>	5 (6,25)	0,39	3 (3,75)	0,35	ND(0,00)	0,00	1 (1,25)	0,55
<b>Antidepressivos</b>	<b>2 (66,67)</b>	<b>0,16</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antiepiléticos</b>	ND(0,00)	0,00	<b>1 (33,33)</b>	<b>0,12</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antihistaminicos</b>	ND(0,00)	0,00	<b>1 (25,00)</b>	<b>0,12</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>antiparasitários</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antipsicóticos</b>	1 (2,94)	0,08	3 (8,82)	0,35	4 (11,76)	0,80	2 (5,88)	1,09
<b>Cafeina (*)</b>	10 (8,26)	0,79	8 (6,61)	0,93	1 (0,83)	0,20	ND(0,00)	0,00
<b>Carbamatos</b>	38 (13,87)	3,00	28 (10,22)	3,26	21 (7,66)	4,21	10 (3,65)	5,46
<b>Cocaina</b>	2 (2,90)	0,16	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1 (1,45)	0,55
<b>Lidocaina (*)</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Maconha</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>CO</b>	3 (13,04)	0,24	ND(0,00)	0,00	1 (4,35)	0,20	2 (8,70)	1,09
<b>Metais pesados</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Nicotina (*)</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Organofosforados</b>	ND(0,00)	0,00	<b>2 (25,00)</b>	<b>0,23</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Solventes</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>TOTAL</b>	<b>186 (9,75)</b>	<b>14,67</b>	<b>105 (5,50)</b>	<b>12,21</b>	<b>44 (2,31)</b>	<b>8,82</b>	<b>262 (13,73)</b>	<b>143,14</b>

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas.

Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente "faixa etária" como referência;



De acordo com Gautami e colaboradores (2001), um levantamento de dados hospitalares, realizado em distritos indianos apontou para uma elevada prevalência de utilização de praguicidas, sobretudo na faixa etária compreendida entre 15 e 24 anos.

Com o estudo do perfil de utilização de substâncias químicas em relação às diversas circunstâncias envolvidas, foi possível evidenciar que as variáveis “ocorrência de trânsito” e “PAF (projétil de arma de fogo)”, apresentam importantes prevalências relacionadas com a presença de álcool (n= 209 – 40,98%, 2,09 e n= 53 – 10,39%, 0,53 casos:100.000 hab., respectivamente).

Em menor monta, “queda”, “agressão” e “homicídio” também estão relacionados com a presença de etanol. Já em relação ao item “envenenamento”, carbamatos exercem uma importante presença (n =15 – 32,61%, 0,15 casos:100.000 hab.), seguidos de anticonvulsivos, organofosforados e Monóxido de Carbono (n= 3 – 15,79%, 0,03; n= 2 – 66,67%, 0,02 e n= 2 – 11,11%, 0,02 casos:100.000 hab., respectivamente). Para a categoria “suicídio” o binômio “álcool – carbamatos”, mais uma vez apresenta as maiores ocorrências (n= 7 – 1,37%, 0,07 e n= 5 – 10,87%, 0,05 casos:100.000 hab., respectivamente). Monóxido de Carbono e anticonvulsivos também foram evidenciados (n= 2 – 11,11%, 0,02 e n= 1 – 5,26%, 0,01 casos:100.000 hab.) (Tabelas 14a e 14b).

Assim como observado para a variável “cor”, estas evidências devem ser interpretadas de forma extremamente cuidadosa, entendendo que há um viés de diagnóstico, no momento do preenchimento da Guia de Remoção do Cadáver”, por se tratar de um dos primeiros documentos extraídos para o processo de investigação. Entretanto, consubstanciando os achados deste trabalho, relacionados com a detecção de álcool em níveis acima do permitido, com “ocorrência de trânsito”

**Tabela 14a:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e circunstância no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

CIRCUNSTÂNCIA	AFOG.		AGRESSÃO		ENVENAM.		ENVOLV.C/ DROGA		HOMICÍDIO		INDETERM./ DOMICÍLIO		PAF	
	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.
<b>Substância</b>														
<b>Álcool</b>	1(0,20)	0,01 8(1,57)	0,08 1(0,20)	0,01 1(0,20)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	5(0,98)	0,05 4(0,78)	0,04 53(10,39)	0,01 1(5,26)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Anestésicos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Anticonvulsivos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	3(15,79)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Antidepressivos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Antiepiléticos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Antihistamínicos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Antiparasitários</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Antipsicóticos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	1(10,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Carbamatos</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	15(32,61)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	2(4,35)	0,02 7(15,22)	0,07 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Cocaína</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	2(13,33)	0,02 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>CO</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	2(11,11)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 1(5,56)	0,01 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>Organofosforado</b>	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	2(66,67)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)	0,00 ND(0,00)
<b>TOTAL</b>	1(0,16)	0,01 8(1,27)	0,08 24(3,82)	0,24 2(0,32)	0,02 7(1,11)	0,07 12(1,91)	0,12 55(8,74)	0,55 0,01						

Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/ML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas.

Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente "circunstância" como referência.

**Tabela 14b:** Distribuição dos casos positivos por categoria de substâncias e circunstância no período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

CIRCUNSTÂNCIA	INDETERM./ VIA PÚBLICA		NÃO INFORMADO		OCORRÊNCIA DE TRÂNSITO		QUEDA		SUICÍDIO		VIOLÊNCIA SEXUAL	
	No casos (%)	:100.000 hab.	No casos (%)	:100.000 hab.	No casos (%)	:100.000 hab.	No casos (%)	:100.000 hab.	No casos (%)	:100.000 hab.	No casos (%)	:100.000 hab.
<b>Substância</b>												
<b>Alcool</b>	4(0,78)	0,04	206(40,39)	2,06	209(40,98)	2,09	11(0,11)	2,16	7(1,37)	0,07	1(0,20)	0,01
<b>Anestésicos</b>	ND(0,00)	0,00	1(50,00)	0,01	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Anticonvulsivos</b>	ND(0,00)	0,00	13(68,42)	0,13	1(5,26)	0,01	ND(0,00)	0,00	1(5,26)	0,01	ND(0,00)	0,00
<b>Antidepressivos</b>	ND(0,00)	0,00	2(100,00)	0,02	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antiepiléticos</b>	ND(0,00)	0,00	1(50,00)	0,01	ND(0,00)	0,00	1(50,00)	0,01	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antihistamínicos</b>	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,01	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Antiparasitários</b>	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(100,00)	0,01	ND(0,00)	0,00
<b>Antipsicóticos</b>	ND(0,00)	0,00	9(90,00)	0,09	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>Carbamatos</b>	ND(0,00)	0,00	17(36,96)	0,17	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	5(10,87)	0,05	ND(0,00)	0,00
<b>Cocaína</b>	ND(0,00)	0,00	11(73,33)	0,11	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	1(6,67)	0,01	1(6,67)	0,01
<b>CO</b>	2(11,11)	0,02	11(61,11)	0,11	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	2(11,11)	0,02	ND(0,00)	0,00
<b>Organofosforado</b>	ND(0,00)	0,00	1(33,33)	0,01	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00	ND(0,00)	0,00
<b>TOTAL</b>	6(0,95)	0,06	273(43,40)	2,73	210(33,39)	0,33	12(1,91)	0,12	17(2,70)	0,17	2(0,32)	0,02

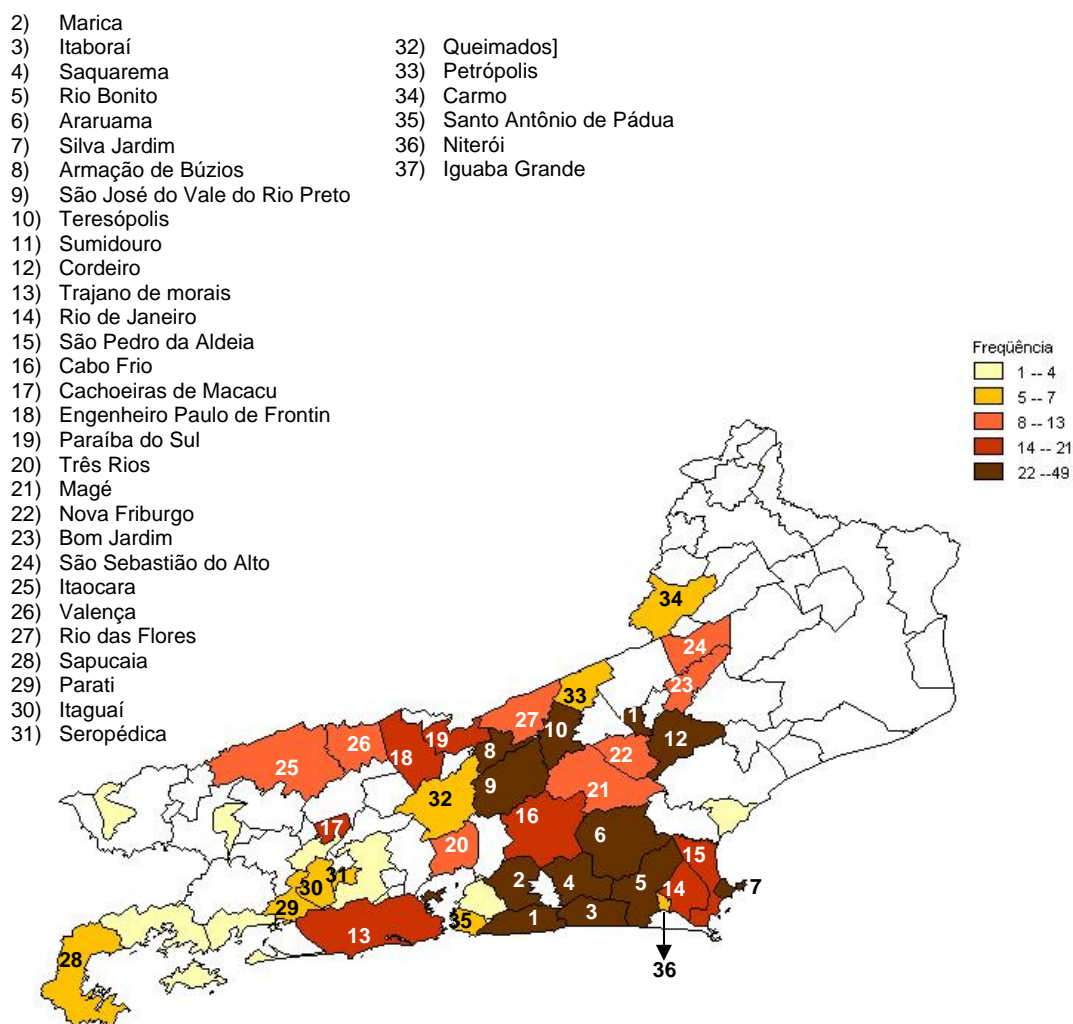
Fonte: Banco de Dados do Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ.

(\*) Devido ao fato de que algumas substâncias são utilizadas para os mais diversos fins, ficou impossibilitada a categorização das mesmas. Os valores em percentagem (%) apresentam a variável independente "circunstância" como referência;

e “PAF – Projétil de Arma de Fogo”, vários autores relatam estas associações. Nos EUA e Canadá, em 1986 e 1987, cerca de 40% de todas mortes no trânsito foram relacionadas ao álcool. Outra investigação realizada no Leste Europeu, aponta que o consumo de álcool aumenta o risco de morte por causas violentas (NARANJO AND BREMNER, 1993; SKIBIN *ET AL.*, 2005). Com base na literatura uma série de estudos relacionam envenenamento, suicídio, praguicidas e produtos de uso doméstico. O fato é que a utilização inadequada (como raticida), indiscriminada e ilegal do aldicarb (só pode ser comercializado em área rural) direciona e provavelmente explica o elevado número de ocorrências positivas encontradas (SRIVASTAVA *et al.*, 2005.; NELSON *et al.*, 2001).

O próximo passo consistiu na avaliação espacial da distribuição dos casos no Estado do Rio de Janeiro. A Figura 10 demonstra a prevalência dos casos positivos para álcool por município. Quase a metade (n = 44 - 47,82%) dos municípios apresentou pelo menos um caso positivo para cada 100.000 hab. Maricá, Itaboraí, Saquarema, Rio Bonito, Araruama, Silva Jardim, Armação de Búzios, São José do Vale do Rio Preto, Teresópolis, Sumidouro, Cordeiro e Trajano de Moraes apresentaram os maiores coeficientes de prevalência de exames toxicológicos de alcoolemia positivos para o Estado (22 a 49 casos:100.000 hab.). Rio de Janeiro, São Pedro da Aldeia, Cabo Frio, Cachoeiras de Macacu, Engenheiro Paulo de Frontin, Paraíba do Sul e Três Rios, também se destacaram por apresentarem considerável grau de positividade (14 a 21 casos:100.000 hab.).

Independentemente do fenômeno de distribuição dos casos detectados de alcoolemia para o Estado do Rio de Janeiro, o fato é que não há estudos a respeito do geoprocessamento dessas informações para a substância em questão, apesar do elevado consumo. Talvez este fator, consorciado a aspectos sócio-econômicos inter-



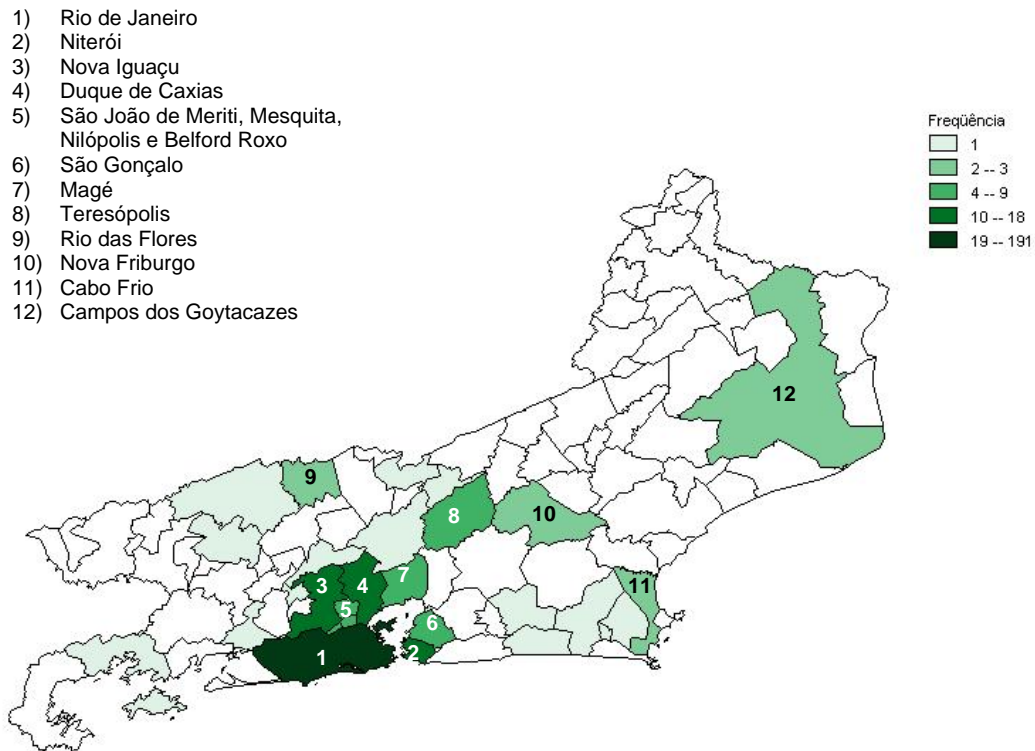
**Figura 10:** Prevalência dos casos positivos para álcool por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A freqüência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).

municipais (ex: Índice de Desenvolvimento Humano – IDH, escolaridade, etc.). Contudo, tais inferências deverão ser objeto de futuras investigações.

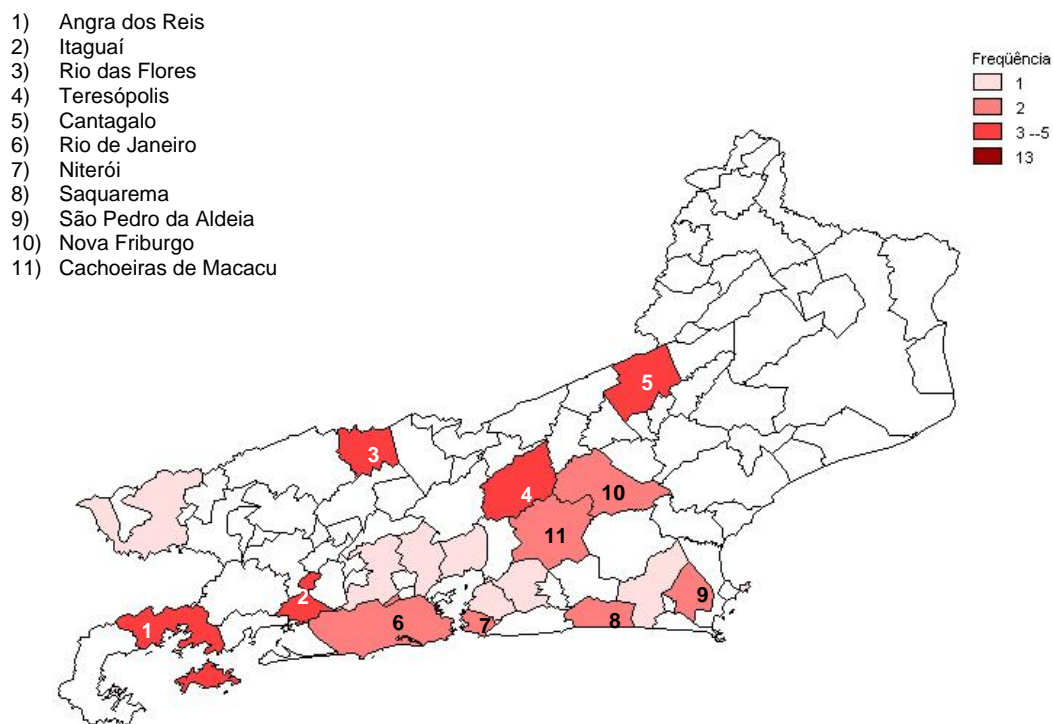
Em relação aos praguicidas, vinte e quatro municípios – 26,09% registraram pelo menos 1 caso :100. 000 hab. Destes, Rio de Janeiro e Niterói (19 a 191 casos:100.000 hab.) despontam como as principais unidades municipais afetadas. A Baixada Fluminense - Nova Iguaçu, Duque de Caxias, São João de Meriti, Mesquita, Nilópolis e Belford Roxo, também merece destaque em relação ao elevado número de registros (10 a 18 casos:100.000 hab.) (Figura 11).

Tais achados foram discordantes em relação a um trabalho realizado para avaliar os níveis de contaminação ocupacional por praguicidas em áreas rurais do Estado do Rio de Janeiro, que direciona para a Região Serrana do Estado, como principal foco consumidor de tais substâncias (PERES E MOREIRA, 2003). Contudo, entendendo que em relação aos praguicidas detectados, 97,13% é aldicarb, que o mesmo é largamente comercializado de forma inadequada e ilegal como “chumbinho” nas diversas áreas do Estado e, que de fato há uma endêmica infestação de ratos (apesar do princípio ativo em questão ser inseticida) nos grandes centros, bem como nos municípios da Baixada Fluminense, podem explicar o quadro de distribuição observada.

Através da análise espacial da distribuição dos casos envolvendo medicamentos no Estado do Rio de Janeiro, dezoito municípios – 19,57% registraram pelo menos 1 caso:100.000 hab. Ficou evidenciado que os municípios de Angra dos Reis, Itaguaí, Rio das Flores, Teresópolis e Cantagalo (3 a 5 casos:100.000 hab.), seguidos de Rio de Janeiro, Niterói, Saquarema, São Pedro da Aldeia, Nova Friburgo e Cachoeiras de Macacu (2 casos:100.000 hab.) (Figura 12).



**Figura 11:** Prevalência dos casos positivos para praguicidas por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A freqüência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).



**Figura 12:** Prevalência dos casos positivos para medicamentos por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).

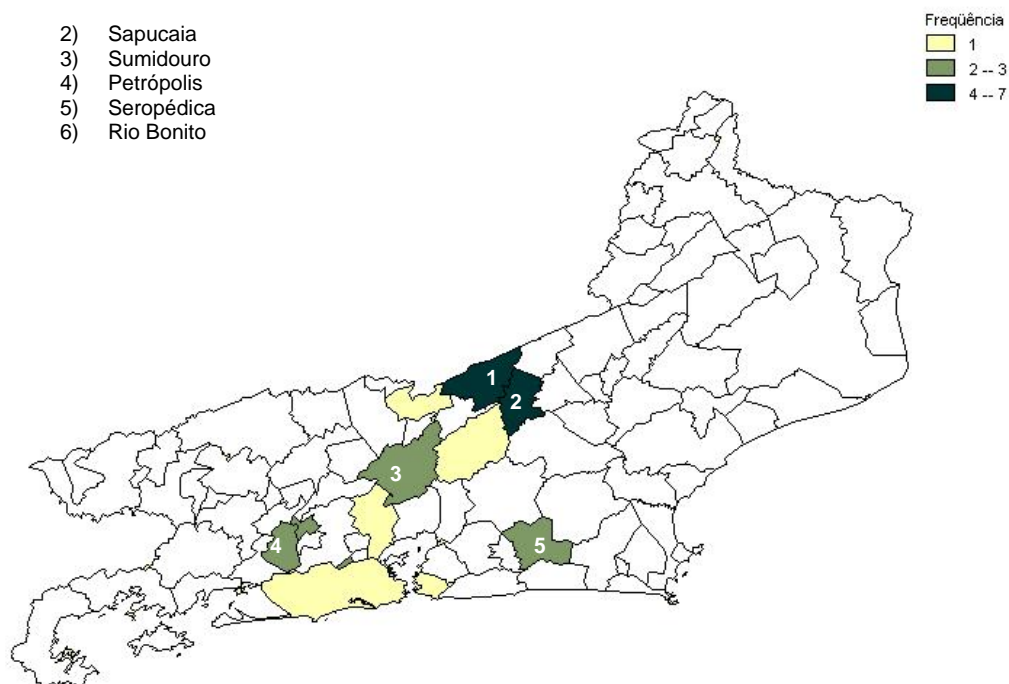


Considerando os dados produzidos, há alguns indícios de que a distribuição da prevalência dos casos envolvendo medicamentos apresente uma leve tendência em direção da Região Serrana, principalmente Teresópolis e Cantagalo. Valores apontados, em 1998, pelo estudo realizado por Rozemberg e Mandson, com dados produzidos em região rural do Espírito Santo, apontam para um consumo exacerbado de tranqüilizantes fora dos limites das grandes cidades. Entretanto, esta tendência é contestada por um estudo iraniano mais recente, onde ficou constatada a maioria de casos urbanos (83%) relacionados a medicamentos (AFSHARI, MAJZADEH AND BALALI-MOOD, 2004).

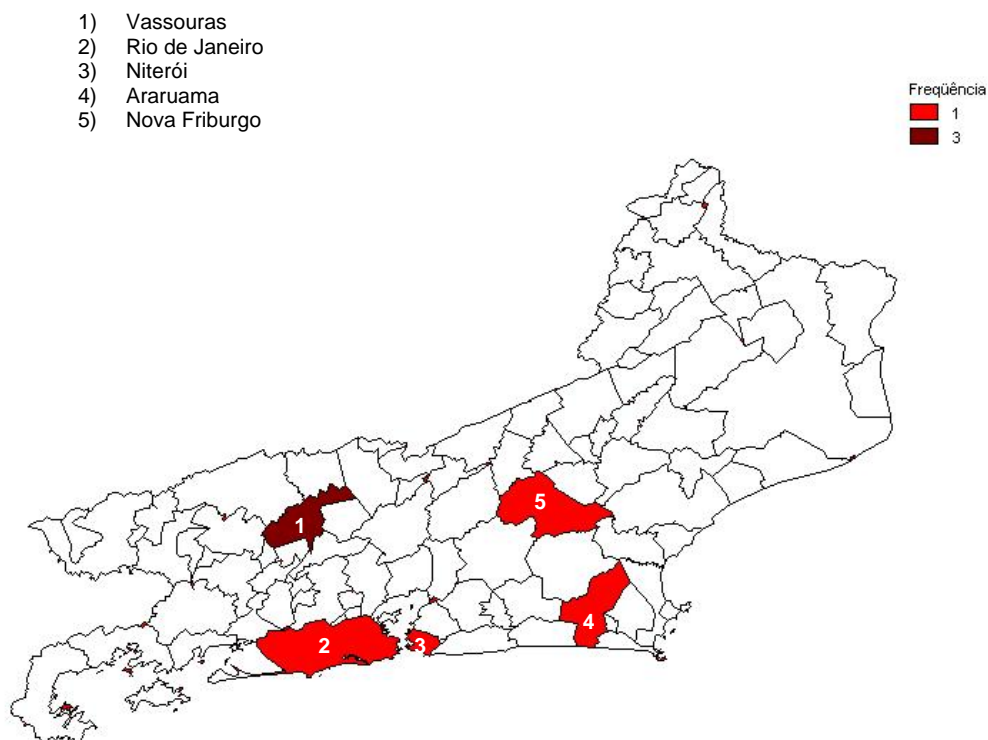
Em relação à distribuição espacial referentes aos exames toxicológicos positivos para cafeína, dez municípios (10,87%) apresentaram ao menos 1 caso:100.000 hab. Cidades como Sapucaia e Sumidouro, bem como Petrópolis, Seropédica e Rio Bonito, apresentaram os maiores coeficientes de prevalência - 4 a 7 e 2 a 3 casos:100.000 hab., respectivamente (Figura 13).

Embora não haja dados da literatura e apesar do uso extensivo, para finalidades diversas, estes resultados apontam para uma similaridade na distribuição aos medicamentos quando comparadas a drogas proscritas. Portanto, provavelmente, eventuais fontes de contaminações deste alcalóide em casos positivos para cocaína, embora uma realidade, acontece em menor monta.

A Figura 14 apresenta a distribuição territorial em relação aos exames positivos para drogas proscritas. Apenas cinco municípios (5,44%) – Vassouras (3 casos:100.000 hab.), bem como Rio de Janeiro, Niterói, Araruama e Nova Friburgo evidenciaram algum coeficiente de prevalência (1 caso:100.000 hab.).



**Figura 13:** Prevalência dos casos positivos para cafeína por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).



**Figura 14:** Prevalência dos casos positivos para drogas proscritas por município - período de 2000 a 2004 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro. A frequência corresponde ao número de casos positivos:100.000 hab. (Fonte: Serviço de Toxicologia/IML-AP/DPTC/PCERJ).

### V.3- Análise do fenômeno de subnotificação

Após a execução de um diagnóstico da tríade espaço-tempo-pessoa, no que se refere à utilização de substâncias químicas no Estado do Rio de Janeiro, o próximo passo foi comparar tais achados com os Sistemas de Informação diretamente (SIM) ou indiretamente (SINITOX) responsáveis pelo real dimensionamento do problema em questão. A Tabela 15 apresenta em linhas gerais, os resultados desta comparação referente aos dados coletados no ano de 2000. Em relação às informações oriundas do IML-AP, ocorre uma elevada prevalência de análises positivas para drogas de abuso (incluindo o álcool) – n=496 (81,58%); 3,45 casos:100.000 hab. Os praguicidas respondem pelo segundo lugar em registros – n = 55 (9,05%); 0,38 casos:100.000 hab. Em terceiro e quarto lugares, medicamentos e gases surgem com 38 (6,25%) e 18 (2,96%) registros (0,26 e 0,13 casos:100.000 hab.), respectivamente. Outras substâncias surgem em último lugar - n= 1(0,16%); 0,01 casos:100.000 hab. Os resultados obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), diferentemente aos observados para o IML-AP, apontam os praguicidas como o principal grupo com 48 registros (51,61%); 0,33 casos:100.000 hab., seguidos dos medicamentos – n= 33 (35,48%); 0,23 casos:100.000 hab. Os gases e drogas de abuso despontam em terceiro e quarto lugares - n = 8(8,60%); 0,06 casos:100.000 hab. e n =3(3,23%); 0,02 casos:100.000 hab., respectivamente. Novamente, o grupo outras substâncias surgem em último lugar - n= 1(1,08%); 0,01 casos:100.000 hab. O Sistema Nacional e Informações Tóxico-Farmacológicas segue um perfil semelhante aos praguicidas – n=17 (60,71%); 0,12 casos : 100.000 hab. e medicamentos – n=8 (28,57%); 0,06

**Tabela 15:** Comparação entre os registros obtidos dos diferentes Sistemas de Informação no âmbito do Estado do Rio de Janeiro - ano 2000.

Sistema de Informação	IML-AP		SIM		SINITOX	
	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.	Nº casos (%)	:100.000 hab.
Medicamentos	38(6,25)	0,26	33(35,48)	0,23	8(28,57)	0,06
Drogas de abuso	496(81,58)	3,45	3(3,23)	0,02	0(0,00)	0,00
Praguicidas	55(9,05)	0,38	48(51,61)	0,33	17(60,71)	0,12
Gases	18(2,96)	0,13	8(8,60)	0,06	0(0,00)	0,00
Outras	1(0,16)	0,01	1(1,08)	0,01	3(10,71)	0,02
<b>TOTAL</b>	<b>608(100%)</b>	<b>4,22</b>	<b>93(100,00)</b>	<b>0,65</b>	<b>28(100,00)</b>	<b>0,19</b>

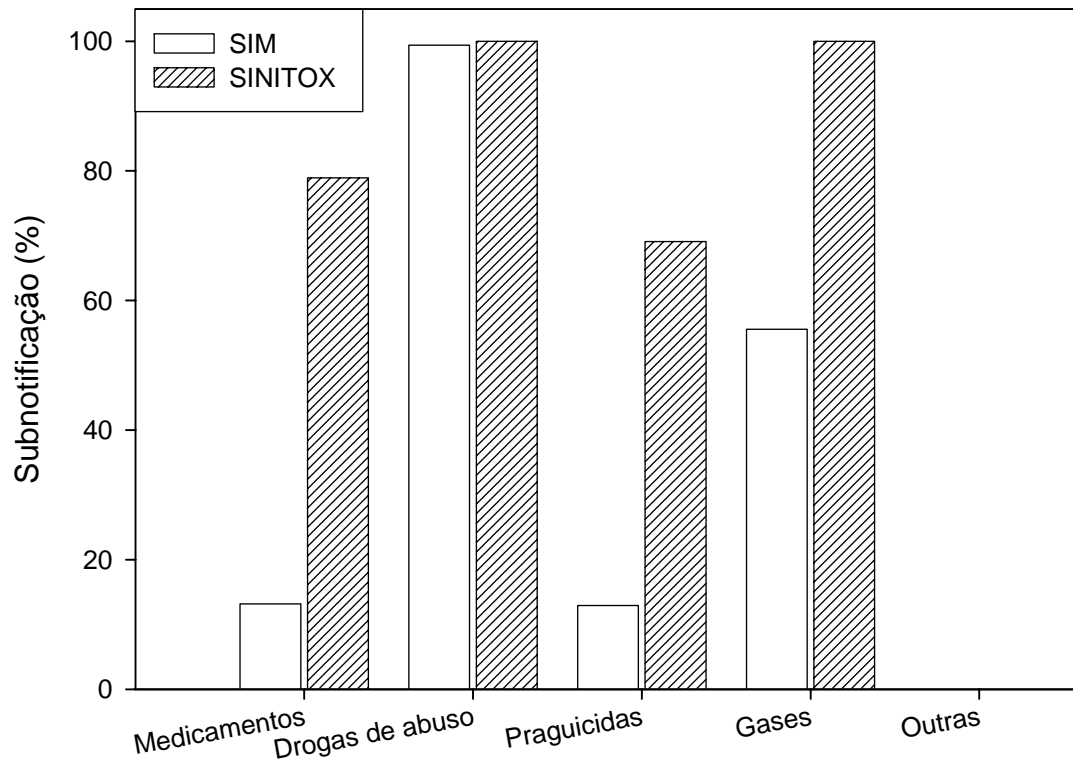
Os valores em percentagem (%) apresentam a variável dependente "grupo de substâncias" como referência.

Fontes:IML-AP/DPTC/SESP-RJ, SIM/DATASUS/MS e SINITOX/CICT/FIOCRUZ/MS.

:100.000 hab. quando comparados com o SIM. “Outras substâncias” consiste o terceiro grupo de maior prevalência, com 3 registros (10,71%); 0,02 casos:100.000 hab. É importante ressaltar que não houve no período de estudo, nenhum caso para o grupo drogas de abuso.

Tomando como referência os registros oriundos do Banco de Dados Relacional desenvolvido no IML-AP, o estabelecimento da subnotificação para cada Sistema (SIM e SINITOX), em cada categoria ou grupo de substâncias, constituiu uma necessidade para o real dimensionamento do problema. A Figura 15 representa tais achados. O grupo “Drogas de abuso” apresentou os maiores percentuais deste fenômeno para o SIM e o SINITOX (99,40 e 100,00%, respectivamente). A categoria “Gases” surge em segundo plano com 55,56% para o SIM e 100,00% de subnotificação para o SINITOX. Em terceiro lugar, o grupo dos “Medicamentos” apresenta uma diminuição do número de registros positivos da ordem de 13,16% e 78,95% para o SIM e o SINITOX, respectivamente. “Praguicidas” aparece como a quarta categoria com 12,93% de não registros para o SIM e 69,09% para o SINITOX.

O próximo passo consistiu na verificação de eventuais diferenças dos registros positivos nos três Sistemas de Informação para as três principais categorias de substâncias – medicamentos, drogas de abuso e praguicidas, devidamente estratificados por gênero, cor e faixa etária (Figuras 16 a 25). “Medicamentos” apresentaram perfis muito semelhantes para homens e mulheres nos três Sistemas de Informação - 0,25, 0,22, 0,06 (♂) e 0,27, 0,24 e 0,05 casos:100.000 hab. (♀), segundo as respectivas fontes do IML-AP, SIM e SINITOX.



**Figura 15:** Subnotificação dos registros, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro (Sistema de Informação de referência: IML-AP).

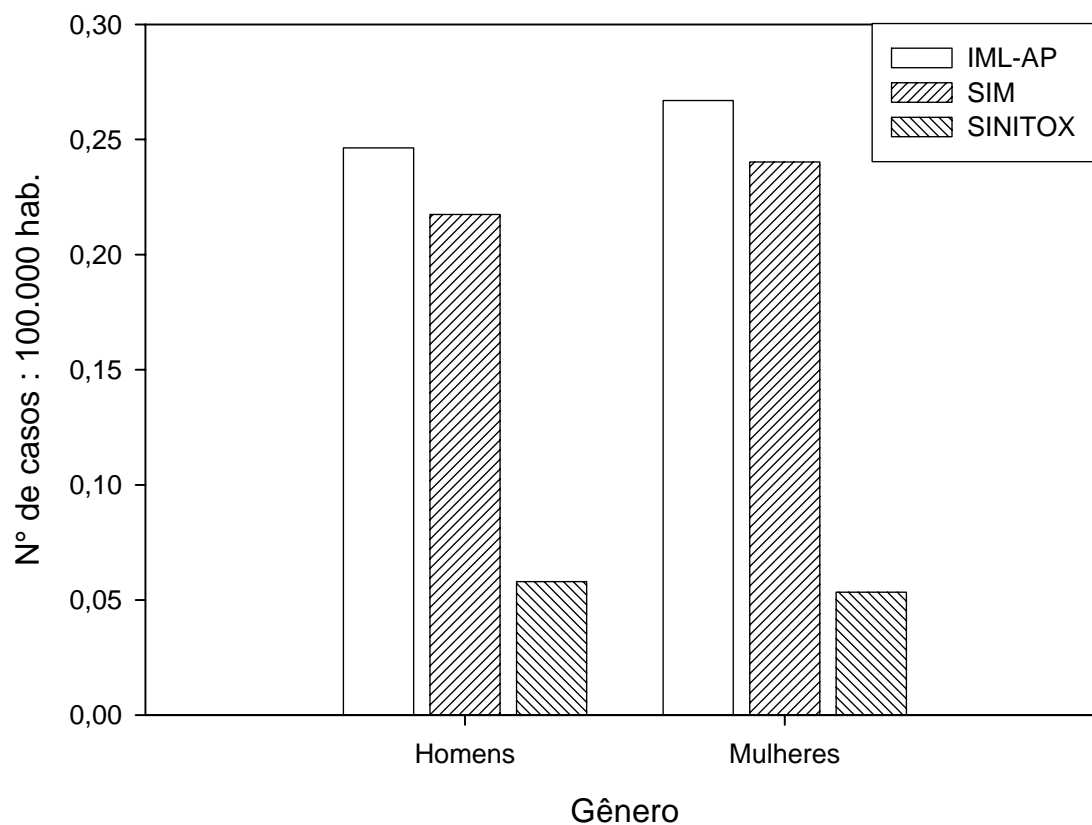
Com exceção deste último Sistema e diferentemente ao observado para as demais categorias de substâncias, as mulheres apresentaram maiores prevalências para as bases IML-AP e SIM (Figura 16).

Em relação às “drogas de abuso”, a Figura 17 representa a mesma comparação inter-Sistemas em relação ao gênero. Mais uma vez, o sexo masculino foi obteve uma esmagadora maioria do registro de ocorrências e o IML-AP se configurou como a fonte de informação responsável pelo registro, em relação às demais. Foram 6,44 casos:100.000 hab. registrados no IML-AP contra 0,04 notificados pelo SIM e nenhum caso masculino registrado no SINITOX. Em relação às mulheres, 0,69 casos:100.000 hab. foram registrados em 2000 nas bases do IML-AP. Para este mesmo gênero não houveram notificações nos Sistemas SIM e SINITOX.

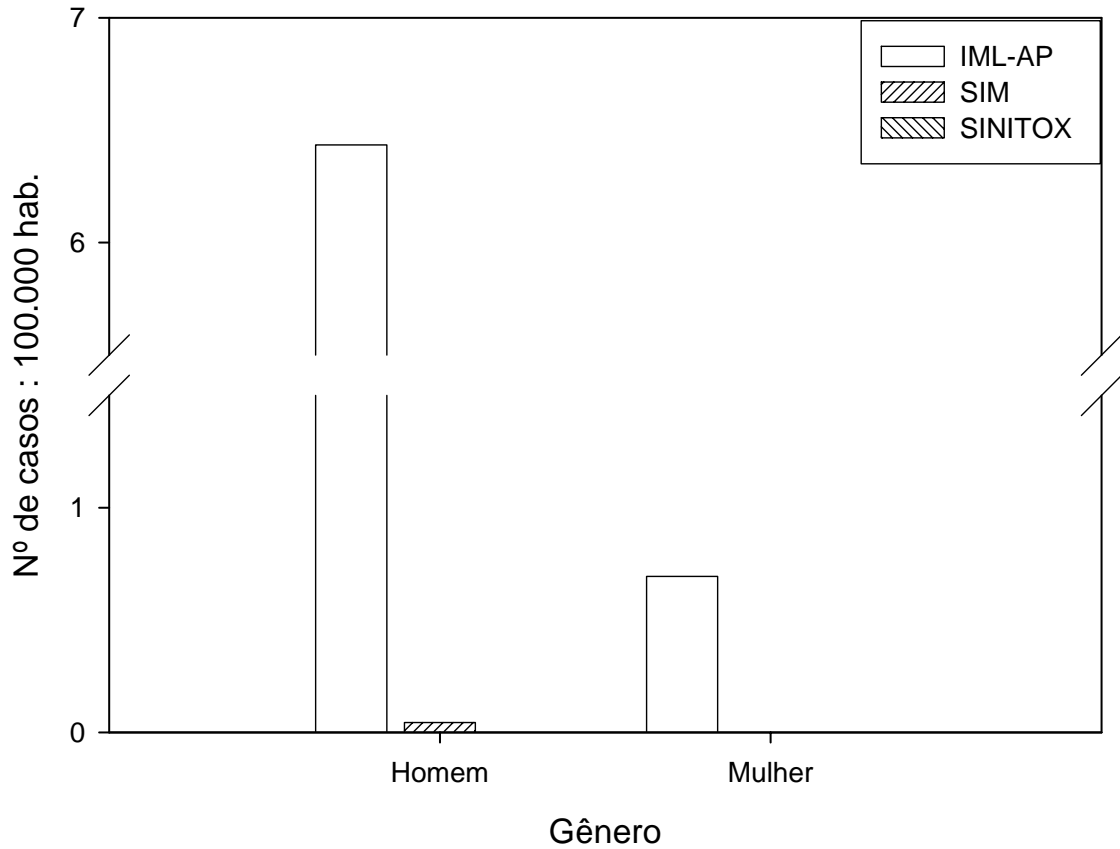
Para praguicidas, ficou caracterizada uma leve semelhança em relação aos perfis de registro para homens e mulheres, com predominância do primeiro gênero em relação ao segundo – IML-AP e SIM. Foram devidamente registrados 0,52, 0,49, 0,10 (homens) e 0,25, 0,19 e 0,13 casos:100.000 hab. (mulheres), segundo as respectivas fontes do IML-AP, SIM e SINITOX. Para este último, ficou evidenciada uma inversão com predominância de ocorrências do sexo feminino (Figura 18).

Foram realizados os mesmos procedimentos anteriores no sentido de investigar o comportamento da variável “cor da pele” em relação às duas bases de dados disponíveis (IML-AP e SIM), pois o SINITOX não permite a estratificação desta variável. No ano de 2000, para as três categorias de substâncias – medicamentos, drogas de abuso e praguicidas, os achados do IML-AP apontam para uma predominância da cor branca, seguida de negros e pardos. Este perfil foi modificado quando foi tomada como referência a base de dados do SIM, com

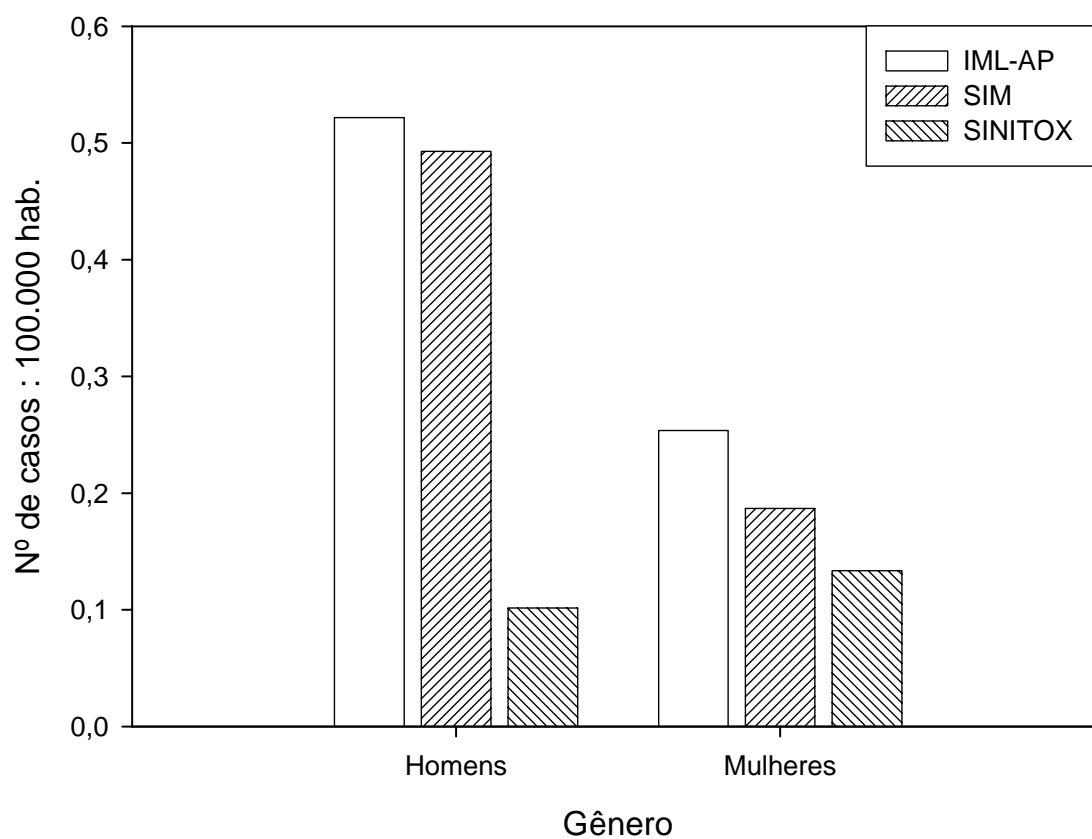




**Figura 16:** Comparação dos registros positivos para medicamentos por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.



**Figura 17:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

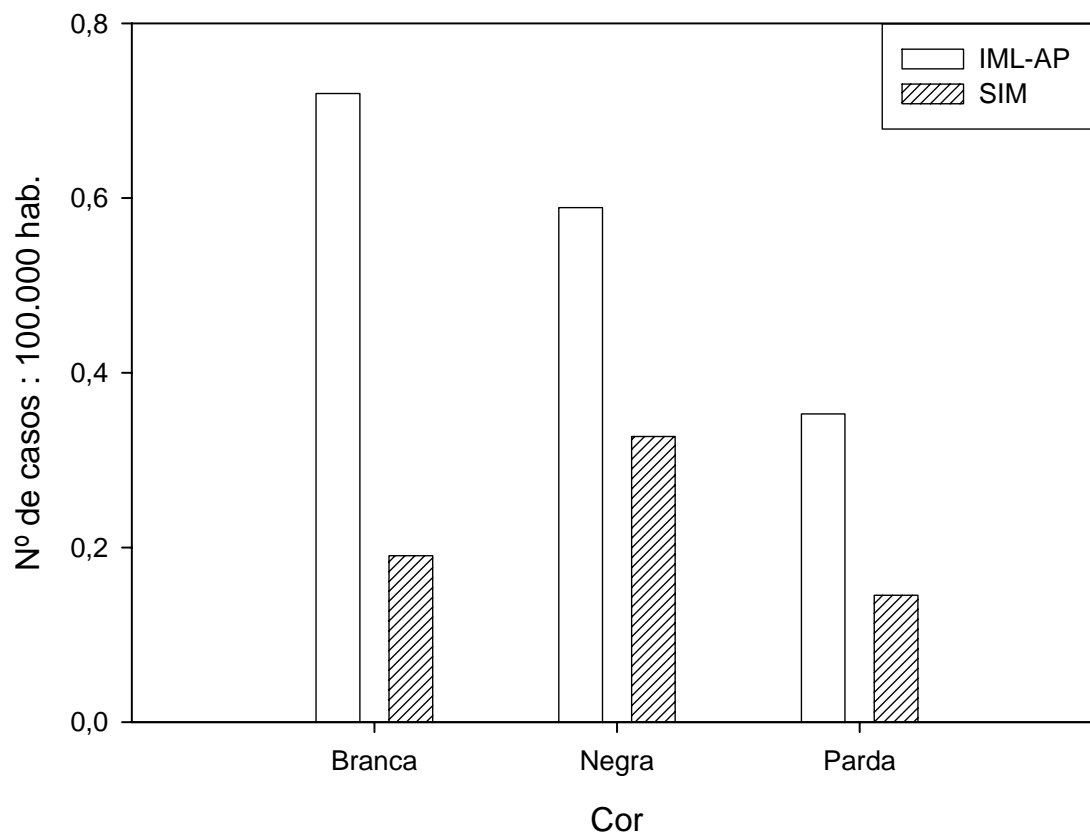


**Figura 18:** Comparação dos registros positivos para praguicidas por gênero, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

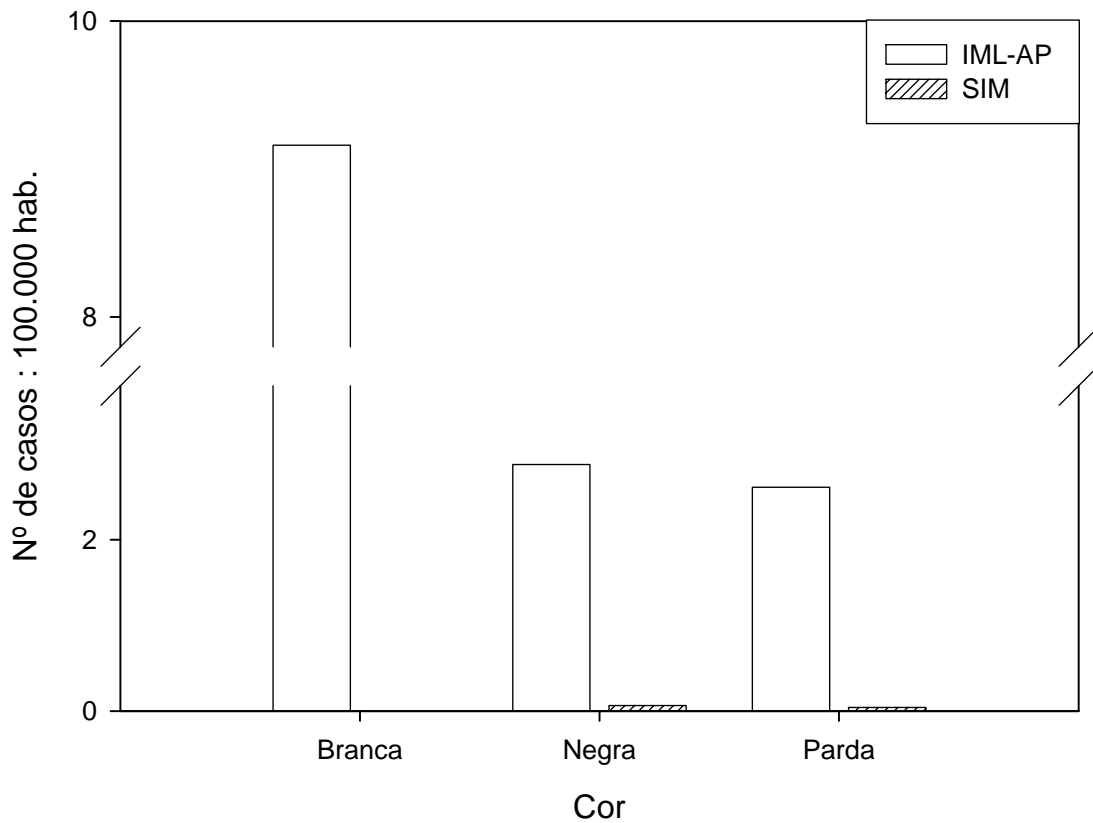
prevalência da cor negra, seguida de branca e parda para “medicamentos” e “praguicidas”. Para “drogas de abuso”, foi constatada uma predominância da cor negra, seguida da parda (Figuras 19 a 21).

Através da avaliação dos dados obtidos, também foi possível avaliar, eventuais diferenças nos Sistemas de Informações entre faixas etárias, para as diversas classes de substâncias. A Figura 22 representa estes achados para o grupo “Medicamentos”. Para a faixa etária entre 0 e 9 anos foi possível observar uma marcada ausência ou um decréscimo (1 a 4 anos) dos registros do IML-AP em relação às demais fontes. Não houve registros entre 5 e 9 anos. Entretanto, de 10 a 49 anos, este Instituto foi responsável pelo maior número de ocorrências (1,41 casos:100.000 hab.). Em relação à mesma faixa etária, em segundo plano, o SIM surge com 0,75 casos:100.000 hab. De 50 a 69 anos foi notada uma leve tendência de aumento das ocorrências do SIM em relação ao IML-AP (0,43 contra 0,34 casos:100.000 hab., respectivamente). A partir dos 70 anos, o SIM parece exercer um importante papel na caracterização dos agravos causados por medicamentos. Para esta última faixa etária, não houve registros do IML-AP e SINITOX. De uma forma geral, o SINITOX foi o sistema que menor contribuiu para o registro dos casos em quase toda a faixa etária do estudo.

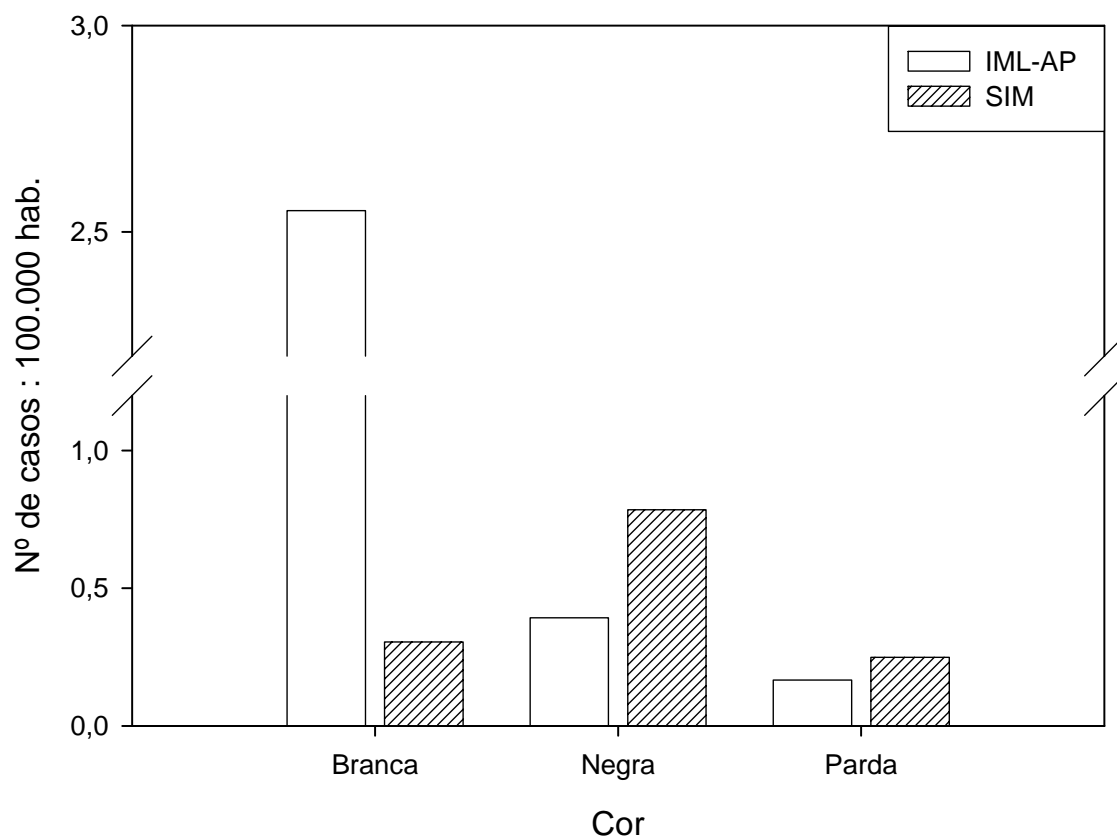
Em relação às “drogas de abuso” o IML-AP mais uma vez obteve uma esmagadora maioria do registro de ocorrências, em relação aos demais Sistemas. Contudo, para crianças de 0 a 9 anos, não foram observados registros em nenhuma das três fontes. De fato, apenas na faixa etária de 20 a 29 anos, houve registro do SIM, mas este parece ser insignificante se comparado ao IML-AP (0,12 contra 3,29 casos:100.000 hab., respectivamente) (Figura 23).



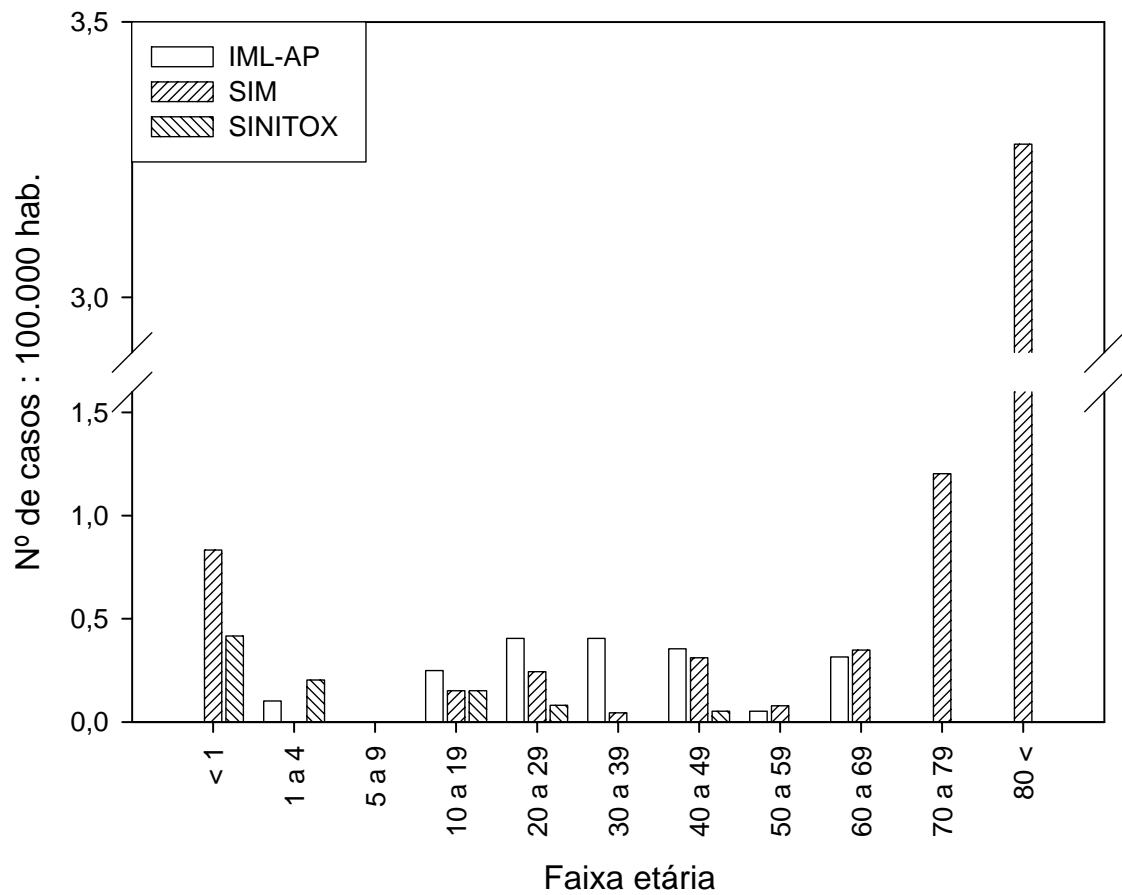
**Figura 19:** Comparação dos registros positivos para medicamentos pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.



**Figura 20:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

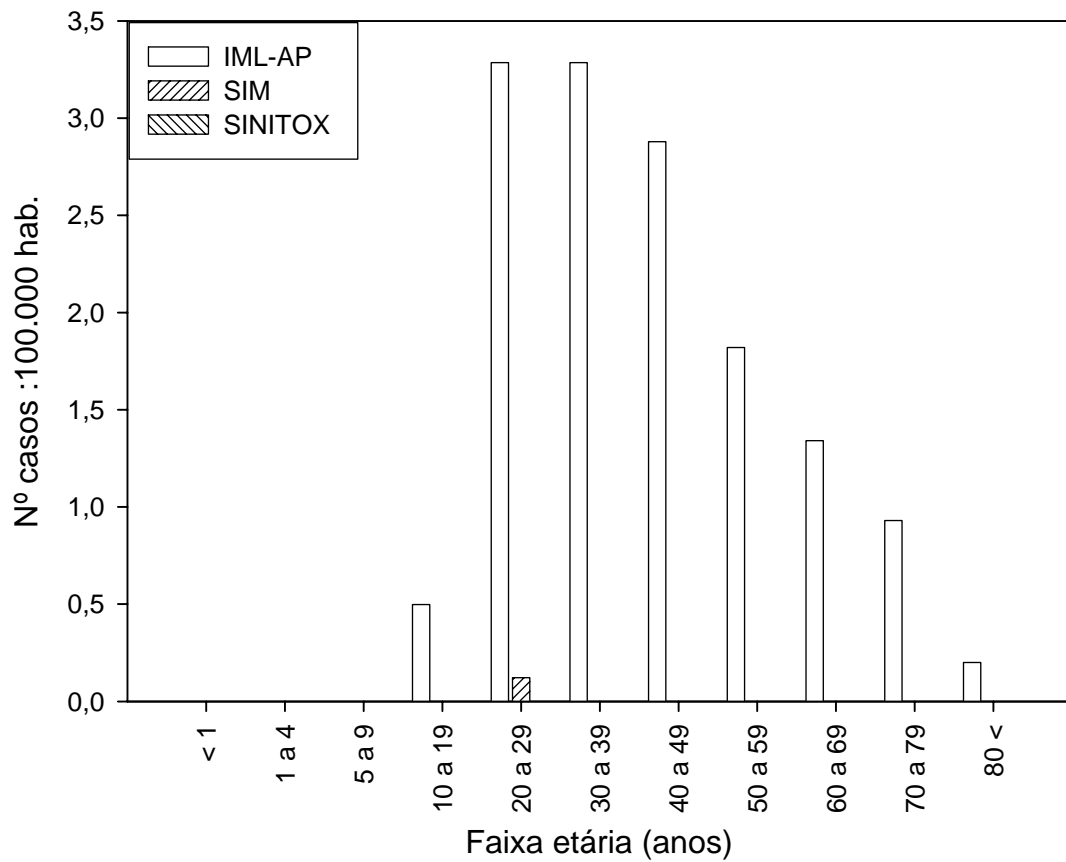


**Figura 21:** Comparação dos registros positivos para praguicidas pela cor, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.



**Figura 22:** Comparação dos registros positivos para medicamentos por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.



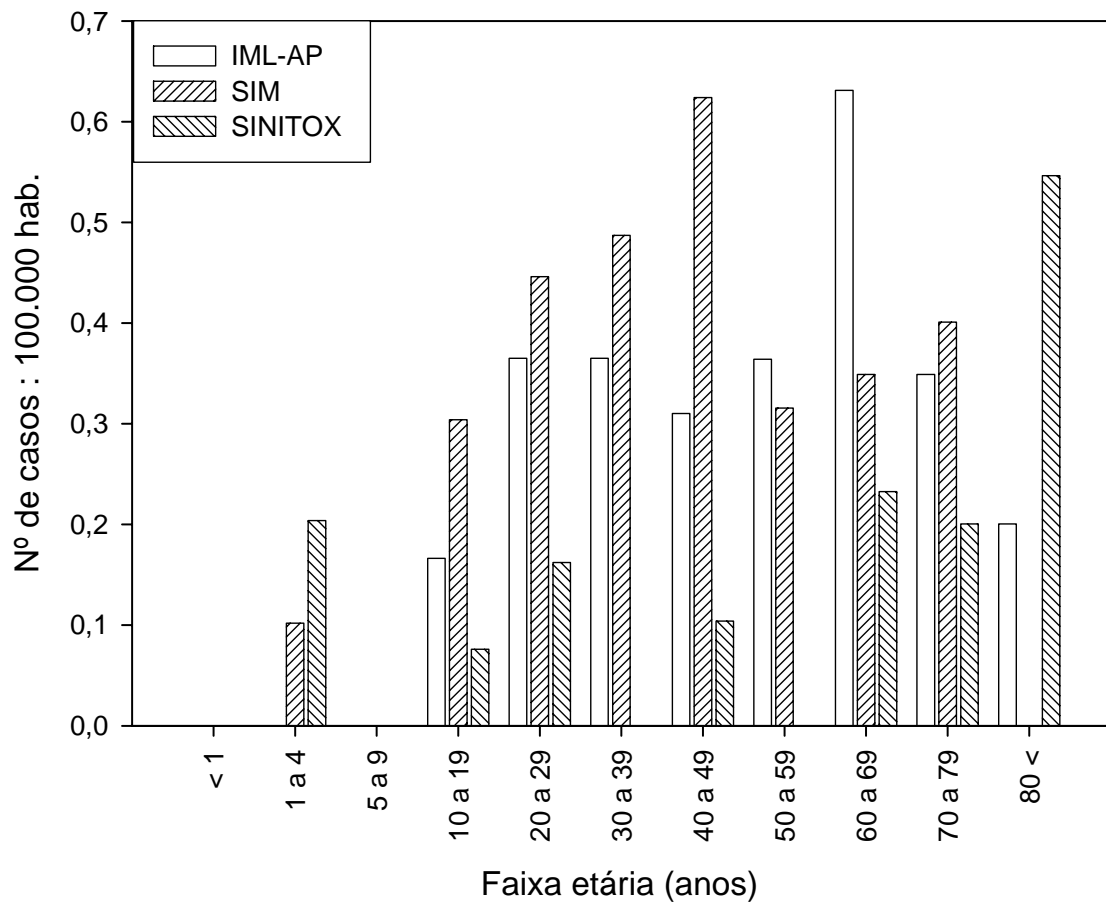


**Figura 23:** Comparação dos registros positivos para drogas de abuso por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Dando continuidade ao estudo comparativo das diferentes fontes de informação, por faixa etária, a Figura 24 representa os resultados para o grupo “praguicidas”. É importante notar que de 0 a 9 anos não houveram ocorrências do IML-AP, restando ao SIM e ao SINITOX o devido registro das mesmas (0,10 e 0,20 casos:100.000 hab., respectivamente), somente na faixa etária compreendida entre 1 e 4 anos. Para recém-natos (<1 ano) e em crianças de 5 a 9 anos não foram efetuados registros em nenhum dos Sistemas pesquisados. Para as faixas etárias compreendidas entre 10 e 49 anos, bem como 70 a >80 anos, o SIM apresentou melhores resultados se comparados às demais fontes. Entretanto, este comportamento se inverteu no intervalo compreendido ente 50 e 69 anos, onde o IML-AP foi o responsável pelo maior número de ocorrências em relação ao SIM e ao SINITOX. De fato, este último se configurou de maneira geral como o Sistema que menor contribuiu para o número de registros para este grupo de substâncias.

Consustanciando estes resultados, uma série de publicações americanas relatam elevados percentuais de subnotificação de seus Centros de Informação Toxicológica em relação às bases estatísticas de mortalidade envolvendo substâncias químicas e ressaltam a importância de outras fontes de informação (Linakis and Frederick, 1993; Blanc, Kearney and Olson, 1995; Hoppe-Roberts, Lloyd and Chyka, 2000). Outro estudo realizado na África do Sul aponta a categoria de praguicidas como a responsável pelos maiores índices de subnotificação nos países em desenvolvimento (London and Bailie, 2001).

Uma gama de fatores estruturais e metodológicos podem explicar este quadro. Sob o ponto de vista estrutural, a falta de hospitais, centros e postos de saúde, bem como o não funcionamento dos mesmos, podem dificultar o pronto-atendimento dos casos de intoxicação.



**Figura 24:** Comparação dos registros positivos para praguicidas por faixa etária, entre os diferentes sistemas de informação - período de 2000 no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

Metodologicamente, a confirmação das intoxicações crônicas ou de menor monta pode ser extremamente dificultada se não fizer parte de um programa mais completo de vigilância toxicológica. A ausência de procedimentos analíticos mais sensíveis e específicos para as respectivas fases de triagem e confirmação, como análises cromatográficas gasosas e líquidas acopladas a detectores específicos (não tão onerosas como se pensa, principalmente na economia em relação a mudança de tecnologia de extração dos analitos – líquido-líquido X fase sólida), podem ainda estar contribuindo para o agravamento do fenômeno observado, principalmente para o SIM, pois a não detecção constitui a causa mortis “indeterminada”.

Fatores associados ao próprio processo de intoxicação podem levar a estimativas equivocadas. Excluindo as intoxicações agudas, nas quais a sintomatologia é mais claramente definida, as crônicas apresentam sintomatologia menos exuberante e mais difusa, como dor de cabeça vertigens, diarreia e etc., que podem ser facilmente confundidas com outras patologias comuns, como viroses, toxinfecções alimentares, infecções bacterianas, parasitoses, etc.

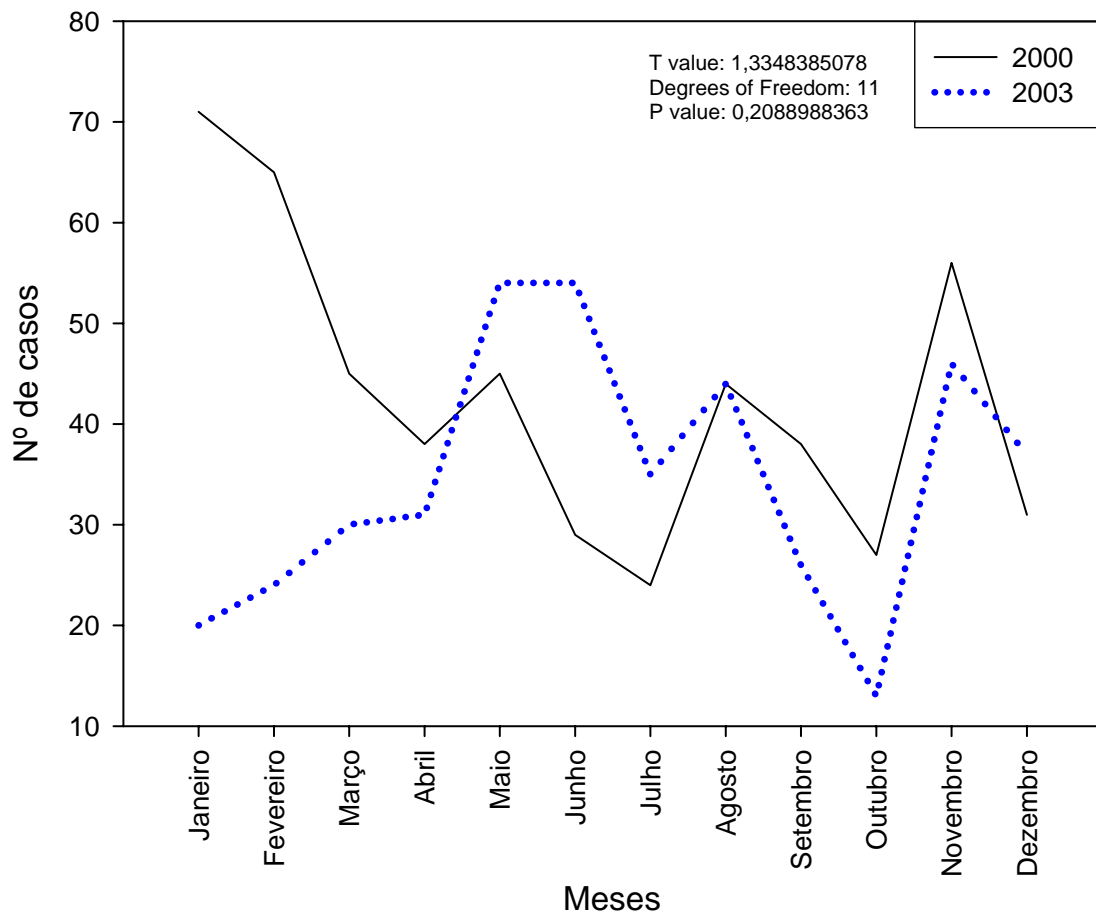
Outro problema detectado trata processo de notificação ao SINITOX, que se dá no momento em que são solicitadas informações clínico-toxicológicas por parte das emergências. Ocorre que, de uma maneira geral e excluindo grupos populacionais especiais (ex.: crianças), a sintomatologia e o tratamento das intoxicações agudas provocadas pelos principais agentes listados nesta Tese (álcool, drogas proscritas e carbamatos), são monótonos. Como consequência, as emergências rapidamente se familiarizam com essa situação e não recorrem mais ao sistema de informação. Como exemplo, Falconiere e colaboradores (2002) descrevem um trabalho realizado no Hospital Adão Pereira Nunes, localizado no município de Duque de Caxias-RJ, onde foram analisados todos os prontuários de

34 meses de internações na CTI pediátrica, entre os anos de 1999 e 2002. No estudo ficou demonstrado que 2,14% das internações do período foram em consequência de intoxicações provocadas por agentes anticolinesterásicos; contudo, estes casos não foram notificados.

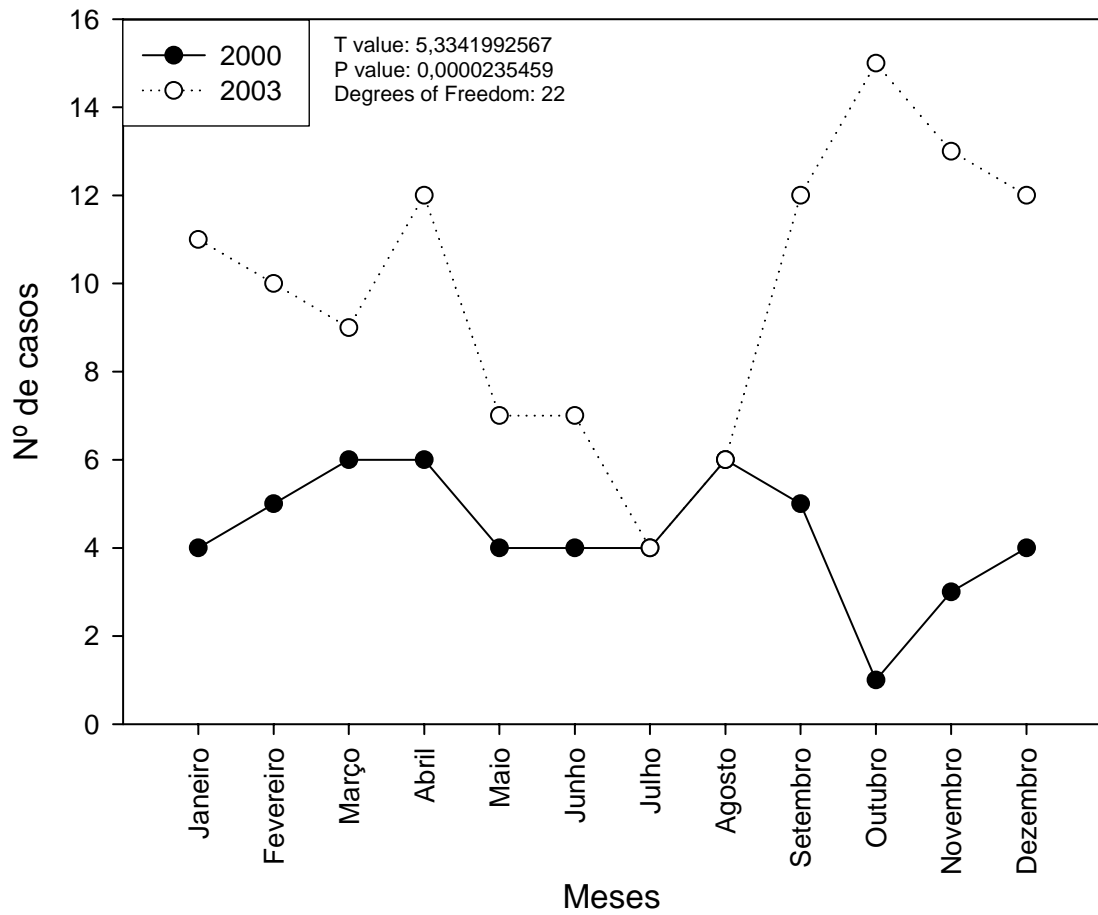
Somados, esses fatores e possivelmente outros não listados, monta-se um sistema de componentes no qual as intoxicações humanas se apresentam como um problema menor ou que não existe.

#### **V.4- Efeito da sazonalidade**

Devido a presença de discrepâncias observadas em relação à variável sexo e cor de pele, nos dois períodos de estudo – 2000 a 2004: perfil populacional X 2000: subnotificação, foi pesquisada a possibilidade de haver um eventual fenômeno de sazonalidade que poderia estar interferindo e/ou alterando o perfil de prevalência para cada categoria de substâncias. Para tal, foram eleitas as duas substâncias que mais se destacaram e, a cada mês de 2000 e 2003, o número de laudos positivos foram monitorados. As Figuras 25 e 26 representam tais achados para álcool e carbamatos, respectivamente. Em relação ao álcool, de janeiro a março (verão), o número de casos positivos registrados parece demonstrar valores superiores em 2003 quando comparados a 2000. Entretanto, a partir de abril (outono, inverno e primavera) e, respeitadas as devidas proporções, uma similaridade no perfil pode ser evidenciada para o restante do ano e confirmada através da aplicação do teste-*t* paramétrico que comparou o número de registros de cada mês, tomando como referência os anos supracitados ( $p = 0,21$ ). Em relação aos carbamatos, a



**Figura 25:** Efeito da sazonalidade sobre a distribuição dos casos positivos de álcool entre os anos de 2000 e 2003 (



**Figura 26:** Efeito da sazonalidade sobre a distribuição dos casos positivos de aldicarb entre os anos de 2000 e 2003.

sazonalidade pode ser observada através e confirmada, principalmente a partir de agosto (inverno e primavera) e confirmada através do mesmo teste –t não paramétrico ( $p = 0,00$ ).

Infelizmente, ao que se refere às substâncias testadas, não há informações na literatura. Alguns poucos estudos no Oriente Médio (Iran e Turquia) apontam efeitos de sazonalidades para medicamentos que constitui o principal agente utilizado (TUFEKCI, CURGUNLU AND SIRIN, 2004; AFSHARI, MAJDZADEH AND BALALI-MOOD 2004).



## **V.5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS**

A magnitude do problema do uso indevido de substâncias químicas, verificada nas últimas décadas, ganhou proporções tão graves que hoje é um desafio da saúde pública no país. Além disso, este contexto também é refletido nos demais segmentos da sociedade por sua relação comprovada com os agravos sociais, tais como: acidentes de trânsito e de trabalho, violência domiciliar e crescimento da criminalidade.

Através dos achados desta Tese, foi possível constatar que a população fluminense está altamente vulnerável a utilização de substâncias químicas. O desenvolvimento de estratégias para redução destes elevados coeficientes é uma tarefa importante.

As elevadas prevalências observadas, sobretudo para a questão do álcool e carbamatos, bem como a análise das causas da subnotificação dos casos de intoxicação, revela um quadro muito mais complexo do que uma simples questão de consumo exacerbado, utilização inadequada, bem como a simples omissão de registro. Trata-se de uma situação em que, mesmo que exista a iniciativa voluntariosa da notificação, não há suporte para a materialização dessa vontade.

Em curto prazo, a aceleração dos programas de interiorização da medicina familiar poderia, além de registrar eventuais sintomas das intoxicações, promover o registro desses episódios. Caracterizando o fenômeno endêmico, certamente os gestores públicos seriam forçados a rever suas políticas de saúde.

Em médio prazo, as ações deveriam se concentrar na qualificação estrutural e técnica em todos os envolvidos na prestação de serviços públicos aos intoxicados (Laboratório Central Noel Nutels, Instituto Médico Legal, Instituto de Criminalística

*Toxicologia forense e saúde pública: Desenvolvimento e avaliação de um sistema de informações como ferramenta para a vigilância de agravos decorrentes da utilização de substâncias químicas*

Carlos Éboli, hospitais, etc.), basicamente concentrando esforços no reconhecimento, detecção e conscientização da importância da notificação destes agravos. No caso específico dos hospitais, deveria ocorrer a transferência de tecnologia, nem sempre onerosa como se imagina, aos laboratórios de patologia clínica destas unidades de saúde responsáveis pelo atendimento. Dessa forma, seria dado o suporte ao corpo médico para o fechamento do diagnóstico, imprescindível para a notificação, e conseqüentemente, para o aperfeiçoamento do Sistema de Informação Toxicológica.

Em longo prazo, uma reestruturação do Sistema de Saúde seria necessária, principalmente para otimização do processo de notificação.

Em caráter de urgência o Estado tem de fortalecer, toda a cadeia responsável pelo diagnóstico e registro de tais ocorrências nas diversas esferas do governo (Saúde e Segurança Pública).

Considerando a evolução do Sistema de Informações desenvolvido no Laboratório de Toxicologia do IML-AP/DPTC/PCERJ em colaboração com a FIOCRUZ, será necessário padronizar nomenclaturas, classificações, resultados analíticos, além de sensibilizar, principalmente a parte inicial da cadeia de custódia (principalmente a correta coleta do material e remessa do mesmo com a devida documentação preenchida) quanto aos procedimentos que visem o devido aperfeiçoamento desta importante fonte de informação.

É recomendado que as pesquisas futuras sejam conduzidas com um desenho epidemiológico mais analítico, e portanto, menos descritivo. Outra sugestão aponta para a confecção de séries temporais por categoria de substâncias que visam estimar os futuros agravos em tela. Do contrário, será impossível, no futuro, avaliar

as tendências do Estado do Rio de Janeiro, como exemplo brasileiro, bem como a posição relativa do país no cenário internacional.

## **CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES**

- O desenvolvimento do Banco de Dados Relacional permitiu uma significativa agilidade no levantamento, processamento e na transferência das informações referentes os casos de intoxicação que deram entrada no Serviço de Toxicologia do IML-AP/DPTC/PCERJ.
- Mais de um terço dos casos concluídos considerados positivos. As substâncias que mais se destacaram foram: Álcool e carbamatos com predominância do sexo masculino. A distribuição pela faixa etária apontou uma homogeneidade a partir dos 20 anos de idade. Em relação ao álcool, os municípios mais afetados foram Marica, Itaboraí, Saquarema, Rio Bonito, Araruama, Silva Jardim, Armação de Búzios, São José do Vale do Rio Preto, Teresópolis, Sumidouro, Cordeiro e Trajano de Moraes. Rio de Janeiro, Niterói, Nova Iguaçu, Duque de Caxias, São João de Meriti, Mesquita, Nilópolis e Belford Roxo respondem pelos maiores prevalências relacionadas a praguicidas. Maiores ocorrências para Medicamentos, foram localizadas em Angra dos Reis; Itaguaí, Rio das Flores, Teresópolis e Cantagalo.
- Drogas de abuso apresentaram os maiores índices de subnotificação em relação ao SIM e SINITOX. Praguicidas foi a categoria de substâncias que apresentaram o menor grau de não registros;
- Em relação ao álcool, de janeiro a março (verão), o número de casos positivos registrados parece demonstrar valores superiores em 2003 quando comparados a 2000. Entretanto, a partir de abril (outono, inverno e primavera) e, respeitadas as devidas proporções, uma similaridade no perfil pode ser evidenciada para o restante do ano e confirmada. Em relação aos carbamatos, a sazonalidade pode ser observada através e confirmada, principalmente a partir de agosto (inverno e primavera).

## **CAPÍTULO VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- AFSHARI R.; MAJDZADEH R. and BALALI-MOOD M. (2004). Pattern of acute poisonings in Mashhad, Iran 1993-2000. *J Toxicol Clin Toxicol.*;42(7):965-75.
- ALBERTS, D.S.; PAPP, D.S.; KEMP III, W.T. The Technologies of the information revolution. In: ALBERTS, D.S.; PAPP, D.S. (Org.). *The information age.: an anthology on its impact and consequences.* Washington: National Defense University, 2002.
- ALI S.M.; KHALIL I.U.; SAEED A. and HUSSAIN Z. (2003). Five years audit for presence of toxic agents/drug of abuse at autopsy. *J Coll Physicians Surg Pak.* Sep;13(9):519-21.
- ALVES, W.P. Fundamentos de Bancos de Dados, Editora Érica; 1ª ed. 382 pp. 2004
- ARRAIS, P. S. D. (1999). Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) No 40 de 9/5/95. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15(1):204-206.
- BEUTLER, E. and WEST, C. (1984). Simplified determination of carboxyhemoglobin. *Clin.Chem.*, 30: 871-4.
- BHANA B.D. and VISSER J.M. (2004). Medico-legal investigation of suspected fatal poisonings in Pretoria: 2000-2001. *Med Law.*;23(4):859-73.
- BLANC P.D.; KEARNEY T.E. and OLSON K.R. (1995). Underreporting of fatal cases to a regional poison control center. *West J Med.* Jun;162(6):552-3.
- BRASIL .Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, 1988.

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Política Nacional de Medicamentos*. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- BURKE, J.P.; TILSON, H.H.; PLATT, R. - Expanding roles of hospital epidemiology: pharmacoepidemiology. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 10(suppl. 6)., 1989.
- CECIL, J. B.; WYNGARBDEN, M.; SMITB Jr.; LLOYD H. *Tratado de Medicina Interna*. 16.ed. S.I.: Interamericana, 1984. V.2, p2037.
- CLARKE'S Isolation and Identification of Drugs, 2nd edition. The Pharmaceutical Press, London, 1986.
- Comité de Expertos de la OMS, La selección medicamentos esenciales, , Serie de Informes Técnicos, nº 615, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1976.
- Concil Directive 94/43/EC.; Off. J. Eur. Com. 1994, L227, 31
- Corrêa, C.L. \_ Validação da urina para análise toxicológica do etanol em programas de controle e prevenção do uso de álcool e drogas no local de trabalho. São Paulo, 1997, 99 p. (Tese de Mestrado \_ Faculdade de Ciências Farmacêuticas \_ USP).
- Decreto-Lei nº 2.848, de 07 de dezembro de 1940.
- Decreto-Lei nº 3.689, de 3 de outubro de 1941.
- DEVILLERS, J.; DOMINE, D.; GUILLON, C.; KARCHER, W. (1998). *J. Pharm. Sci.*, 87:1086.
- DIAS, E.C.; ASSUNÇÃO, A.A.; GUERRA, C.B., *et. al.* (2002). Processo de trabalho e saúde dos trabalhadores na produção artesanal de carvão vegetal em Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*.18(1): 37-45.



- ELIF D.; AKGUR S.A.; OZTURK P. and SEN F. (2003). Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*. Mar;45(2):106-8.
- FALCONIERE, C. *et al.* Levantamento dos casos de Intoxicação por carbamatos no CETIP do Hospital Adão Pereira Nunes (HEAPN). Rio de Janeiro: Hospital Adão Pereira Nunes, 2002 (Mimeo.).
- FERREIRA, V.M.B.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M.T.L. (1996). Fatores associados a pacientes com AIDS, no Rio de Janeiro, RJ 1996. *Revista de Saúde Pública*, 34(2):170-7.
- FREITAS, C. M. *et al.* (2002). Segurança química, saúde e ambiente: perspectivas para a governança no contexto brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(1): 249-256.
- GAUTAMI S.; SUDERSHAN R.V.; BHAT R.V.; SUHASINI G.; BHARATI M. and GANDHI K.P. (2001). Chemical poisoning in three Telengana districts of Andhra Prades. *Forensic Sci Int*. Nov 1;122(2-3):167-71.
- Geiling, E. M. K.; Cannon P. R. (1938). Pathological Effects Of Elixir Of Sulfanilamide (Diethylene Glycol) Poisoning. A Clinical And Experimental Correlation: Final Report. *JAMA*, 111:919-926.
- HENNEKENS, H.C.. *Epidemiology in medicine*. 1.ed. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
- HOPPE-ROBERTS J.M.; LLOYD L.M. and CHYKA P.A. (2000). Poisoning mortality in the United States: comparison of national mortality statistics and poison control center reports. *Ann Emerg Med*. May;35(5):440-8.
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). População residente no país no ano de 2001 segundo a Pesquisa Nacional por amostra de

- domicílios (PNAD), 2002.
- ILLIEV Y. and AKABALIEV V. (2002). Acute poisoning with psychoactive substances in the 1990-2000 period of socioeconomic transition and crisis in Plovdiv region, Bulgaria. *Vet Hum Toxicol.* Jun;44(3):132-5.
- INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Measuring the Quality of Health Care. A Statement by The National Roundtable on Health Care Quality. Division of Health Care Services Molla S. Donaldson, Ed. NATIONAL ACADEMY PRESS Washington, D.C. 1999
- Institute of Medicine. 1999b . Strategies to Protect the Health of Deployed U.S. Forces: Medical Surveillance, Record Keeping, and Risk Reduction. Washington, D.C : National Academy Press .
- IPCS/WHO (1980). International Programme on Chemical Safety, Geneva, World Health Organization.
- ISLAM M.N. and ISLAM N. (2003). Retrospective study of 273 deaths due to poisoning at Sir Salimullah Medical College from 1988 to 1997. *Leg Med (Tokyo)*. Mar;5 Suppl 1:S129-31.
- JICK, H.; MIETTINEM, O.S.; SHAPIRO, S.; LEWIS, G.P.; SISKIND, V.; SLONE, D. (1970).- Comprehensive drug surveillance. *JAMA*, 213(suppl.9),
- JONES, E. *dBASE III – Guia de usuário*. Trad. por Mihalik, F.M. São Paulo, McGraw-Hill, 1986, 230 p.
- JONES, E. *dBASE III – Guia de usuário*. Trad. por Souza, D.T. São Paulo, McGraw-Hill, 1987, 432 p.
- JOUBERT PH. (1990). Poisoning admissions of black South Africans. *J Toxicol Clin Toxicol.*;28(1):85-94.

- JOUBERT, P.H. (1982). Toxicology units in developing countries: different priorities. *J Toxicol Clin Toxicol*. Jul;19(5):509-16.
- KAA E. and TEIGE B. (1993). Drug-related deaths during the 1980s. A comparative study of drug addict deaths examined at the institutes of forensic medicine in Aarhus, Denmark and Oslo, Norway. : *Int J Legal Med.*;106(1):5-9.
- KEKEC Z.; GUNAY N.; SOZUER E.M.; GUVEN M. and SUNGUR M. (2004). An analysis of 682 adult poisonings in Central Anatolia of Turkey. *Vet Hum Toxicol*. Dec;46(6):335-6.
- KLAASSEN, C. D.; Amdur, M. O.; Doull, J. (ed) Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 1996. 1111 p.
- KLEIN-SCHWARTZ, W. and SMITH, G.S. (1997). Agricultural and horticultural chemical poisonings: mortality and morbidity in the United States. *Ann Emerg Med*. Feb;29(2):232-8.
- KRELL, A.J. *O município no Brasil e na Alemanha*. São Paulo: Oficina Municipal, 2003.
- KUBINYI, H. (1979). *Prog. Drug Res.*, 23: 97.
- LANGMUIR, A. D. (1963). The surveillance of communicable diseases of national importance. *New Eng. J. Med.*, 268(4): 182-192.
- LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. Principios de epidemiología del medicamento. 2.ed. Barcelona, Masson – Salvat Medicina, 1993. p.1-23.

- LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P. M.; LEBRÃO, M.L.; GOTLIEB, S.L.D. Estatísticas de saúde. 1ª Edição. São Paulo, SP, Editora Pedagógica Universitária, 1987.
- Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990.
- LENZ, W. (1962). Thalidomide and Congenital Abnormalities. *Lancet*, 45:62.
- LENZ, W. Lessons to be Learned from Thalidomide, in *Drugs in Pregnancy and Delivery*. Report on the Thirteenth European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control (pp. 45-51). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1984.
- LENZ, W. Thalidomide: Facts and Inferences, in Soda T (dir), *Drug induced sufferings* (pp. 103-109). Excerpta Medica, Amsterdã, 1980.
- LINAKIS J.G. and FREDERICK K.A. (1993). Poisoning deaths not reported to the regional poison control center. *Ann Emerg Med*. Dec;22(12):1822-8.
- LONDON L and BAILIE R. (2001). Challenges for improving surveillance for pesticide poisoning: policy implications for developing countries. *Int J Epidemiol*. Jun;30(3):564-70.
- MIETTINEN, O. S. (1985). *Theoretical epidemiology – Principles of occurrence research in medicine*, New York, John Wiley & Sons.
- MOGHADAMNIA A.A. and ABDOLLAHI M. (2002). An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. Jan;8(1):88-94.
- NARANJO C.A. AND BREMNER K.E. (1993). Behavioural correlates of alcohol intoxication. *Addiction*. Jan;88(1):25-35.
- NASCIMENTO, J.A.; EDILSON, J. Estatística Aplicada às Ciências da Saúde.

Texto para publicação, distribuído em sala. Departamento de Estatística da UFPB, 2000.

OPPEL, A. Banco de Dados Desmistificado: um guia de aprendizado. Série Formação Técnica. Editora Alta Books; 1ª Ed. 257 pp. 2005

OSSELTON, M. D. Forensic Toxicology. Forensic Science Séries. Taylor & Francis Group Press. London-UK, 2004: 208 pp.

PASSOS, M.N.P.; SANTOS, L.M.J.G.; PEREIRA, M.R.R.; *et. al.* (2004). Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(4)293-295.

PERES, F. e MOREIRA, J. C. É Veneno ou é Remédio? Agrotóxicos, Saúde e Ambiente. Editora Fiocruz, 1ª ed. Rio de Janeiro, 2003, 384 p.

PINHEIRO, R. S. e ESCOTEGUY, C. C. Epidemiologia e serviços de saúde. In: MEDRONHO, R. A. (Org.). *Epidemiologia*. São Paulo: Editora Ateneu, 2002.

RASKA, K. (1964). The epidemiological surveillance programme. *J. Hyg. Epidem.*, 8:137-168.

REEKIE W. D. and WEBER M. H. Profits, Politics, and Drugs, Macmilian, Nova York, 1979.

ROUQUAYROL, M.Z. Epidemiologia & Saúde. 3ª Edição. Rio de Janeiro, RJ, Editora Medsi, 1988.

SÃO PAULO. Centro de Vigilância Sanitária: o papel da vigilância epidemilógica nas questões relacionadas à saúde e ao meio ambiente. São

- Paulo: Divisão de Doenças Ocasionadas pelo Meio Ambiente, 2000 (Mimeo).
- SCHVARTSMAN, S. Intoxicações Agudas. 2 ed. São Paulo: Editora Sarvier, 1979.
- SKIBIN L; BILBAN M. and BALAZIC J. (2005). Harmful alcohol use of those who died a violent death (the extended region of Ljubljana 1995-1999). *Forensic Sci Int.* Jan 17;147 Suppl:S49-52.
- SRIVASTAVA A.; PESHIN S.S.; KALEEKAL T. AND GUPTA S.K. (2005). An epidemiological study of poisoning cases reported to the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Hum Exp Toxicol.* Jun;24(6):279-85.
- STERKY G. (1985). Another Development in Pharmaceuticals. An Introduction. *Development Dialogue*, 2:5-13.
- STROM, B.L. - Pharmacoepidemiology. 3.ed. Chinchester, John Wiley & Sons, 2000, 874 p.
- TEIXEIRA H.; PROENCA P.; ALVARENGA M.; OLIVEIRA M.; MARQUES E.P. and VIEIRA D.N. (2004). Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: three years analysis. *Forensic Sci Int.* Jul 16;143(2-3):199-204.
- TUFEKCI I.B.; CURGUNLU A. and SIRIN F. (2004). Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol.* Jul;23(7):347-51.
- VOGT, R. L.; CLARK, S. W. and KAPPEL, S.(1986). Evaluation of the state surveillance system using hospital discharge diagnosis, 1982 – 1983. *Amer. J. Epidem.*, 123:197-198.
- WERMUTH, C. G.; The practice of medicinal chemistry, Academic Press: San

Diego, 2000.