

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 30
N° 2
Septiembre 2022

Acta Toxicológica Argentina es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina.

Tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, resúmenes de tesis, imágenes, cartas al editor y noticias.

Integra el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través del Portal de Revistas Científicas y Técnicas argentinas (PPCT) y a través de la Scientific Electronic Library Online (SciELO) Argentina.

Se encuentra indexada en los siguientes directorios

Biblioteca Virtual en Salud
Chemical Abstract Service
Directory of Open Access Journals
Directory of Open Access Resources
Latindex



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)

Adherida a la IUTOX

*Acta
Toxicológica
Argentina*

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión directiva

Presidente

Sergio A. Saracco

Vicepresidente

Silvia Cortese

Secretaria

Horacio Trapassi

Tesorera

Jorge Zavatti

Vocales

Julieta Soledad Borello

Fernanda Simoniello

Patricia Lucero

Vocales suplentes

Ignacio Gallo

Gabriela Fiorenza

Alicia Loteste

Comité científico

Ricardo Fernández

Edda Villamil Lepori

Valentina Olmos

Susana García

Adriana Silvia Ridolfi

Tribunal de honor

José A. Castro

Marta Carballo

Elda Carngel

Acta Toxicológica Argentina

Director

Adolfo R. de Roodt, *Instituto Nacional de Producción de Biológicos, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Comité de redacción

Ricardo A. Fernández, *Hospital Infantil Municipal, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.*

Susana I. García, *Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires, Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental.*

Adriana S. Ridolfi, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Aldo S. Saracco, *Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Mendoza; Ministerio de Salud del Gobierno de Mendoza, Mendoza.*

Edda C. Villaamil Lepori, *Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.*

Comité de apoyo

Julieta Borello, *Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, Córdoba.*

Laura C. Lanari, *INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".*

Patricia Lucero, *Centro de Excelencia en Productos y Procesos de Córdoba, Córdoba.*

Julio A. Navoni, *Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.*

Comité editorial

Alejandro Alagón, *Universidad Autónoma de México, México.*

Arturo Anadón Navarro, *Universidad Complutense de Madrid, España.*

José A. Castro, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

Elizabeth de Souza Nascimento, *Universidade de Sao Paulo, Brasil*

Jean-Philippe Chippaux, *Institut de Recherche pour le Développement; Institut Pasteur de Paris, Francia.*

Fernando Díaz Barriga, *Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México*

Heraldo Nelson Donnenwald, *Universidad Favaloro, Argentina.*

Gina E. D'Suze García, *Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.*

Ana María A. Ferrer Dufol, *Universidad de Zaragoza, España.*

Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia.*

Carmen Jurado, *Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses de Sevilla, España.*

Amalia Laborde, *Universidad de la República, Uruguay.*

Bruno Lomonte, *Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica.*

María A. Martínez Caballero, *Universidad Complutense de Madrid, España.*

Nelly Mañay, *Universidad de la República, Uruguay.*

José M. Monserrat, *Universidad de Río Grande, Brasil.*

Bernardo Rafael Moya, *Centro de Información en Medicamentos y Toxicología, Angola.*

Irma R. Pérez, *Universidad Autónoma de México, México.*

Haydée N. Pizarro, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

Andrea S. Randi, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

María del C. Ríos de Molina, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

María M. Salseduc, *Academia de Farmacia y Bioquímica, Argentina.*

Carlos Sèvcik, *Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela.*

Francisco O. de Siqueira França, *Universidad de Sao Paulo, Brasil.*

Miguel Ángel Sogorb Sánchez, *Universidad Miguel Hernández, España.*

Norma Vallejo, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

Eugenio Vilanova Gisbert, *Universidad Miguel Hernández, España.*

Edda C. Villaamil Lepori, *Universidad de Buenos Aires, Argentina.*

Eduardo N. Zerba, *Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina.*

INDICE (CONTENTS)

Artículos Originales

A vigilância farmacológica no cenário brasileiro do século 21
De Alencar, Felipe Lacerda Souza; Costa, Rafaela dos Santos; Do Amaral, Viviane Souza; Navoni, Julio Alejandro. 71

Botulismo del lactante en Argentina. Trabajo multicéntrico
Vanella, Elida; Fernández, Rafael; Sartori, Omar; De Jong, Laura; Piovano, María; Dávila, Elizabeth; Mosciaro, Marta; Pereyra, Beatriz; Farace María; Cuervo, Paula; Caballero, Patricia ; Saracco, Sergio. 91

Reportes de casos

Intoxicación accidental por marihuana en pediatría. Serie de 3 casos
Dozoretz, Daniel; Pauca, Amelia; Cañete, Mariana; Celis, Adriana. 102

Dermatitis por *Paederus*. Acerca de tres casos
Dozoretz, Daniel; Pauca, Amelia; Morón Goñi, Fernando; Campos, Verónica ; Celis Aguirre, Adriana; de Roodt, Carolina J.I. ; Damin, Carlos F. ; de Roodt, Adolfo R. 107

Instrucciones para los autores 114

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio www.bireme.br

Acta Toxicológica Argentina está indexada en el Chemical Abstracts. La abreviatura establecida por dicha publicación para esta revista es Acta Toxicol. Argent.

Calificada como Publicación Científica Nivel 1 por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), en el marco del Proyecto Latindex

ARTÍCULOS ORIGINALES

A vigilância farmacológica no cenário brasileiro do século 21 Pharmacological surveillance in the Brazilian scenario of the 21st century La vigilancia farmacológica en el escenario brasileño del siglo XXI

De Alencar, Felipe Lacerda Souza¹; Costa, Rafaela dos Santos¹; Do Amaral, Viviane Souza¹; Navoni, Julio Alejandro^{1,2*}

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Programa de Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA/UFRN), Centro de Biociências, Natal, Rio Grande do Norte, 59064-741, Brasil. ²Instituto Federal do Rio Grande do Norte, Diretoria Acadêmica de Recursos Naturais, Natal, Rio Grande do Norte, 59015-000, Brasil.
***navoni.julio@gmail.com**

Recibido: 21 de mayo de 2022

Aceptado: 15 de julio de 2022

Editor: Susana García.

Resumo. Os estudos em vigilância farmacológica e ecofarmacológicas possibilitam o monitoramento, identificação e minimização de efeitos nocivos advindos do uso de medicamentos. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo descrever o cenário atual da farmacoepidemiologia e ecofarmacovigilância no Brasil, no que se refere à produção, registro, comercialização e uso de medicamentos. Foi realizado um levantamento sistemático, através dos bancos de dados PubMed/Medline, Lilacs e SciELO, cuja temática envolveu pesquisas em farmacoeconomia, farmacovigilância, ecofarmacovigilância e estudo da utilização de medicamentos no Brasil de 2001 a 2019. As publicações distribuíram-se de forma desigual entre as regiões brasileiras. Pacientes hipertensos, oncológicos e as gestantes foram os grupos de risco mais citados e os antimicrobianos, psicotrópicos e antineoplásicos os grupos farmacológicos mais discutidos. Custo de cuidados em saúde foi a temática mais abordada no contexto da farmacoeconomia e grande parte dos trabalhos destinou-se a análise e obtenção de dados referentes ao uso de medicamentos e suas reações adversas. Em relação a ecofarmacovigilância não foram encontradas publicações no Brasil que contemplem essa área. Apesar dos avanços da legislação farmacoepidemiológica e melhorias nos processos de fiscalização, no que tange a vigilância da produção, registro, comercialização e uso de medicamentos, ainda permanecem carências, quanto ao aporte de uma visão científica direcionada, sobretudo ao gerenciamento e diferentes usos dos recursos terapêuticos, e econômicos do sistema de saúde brasileiro, bem como uma visão ambiental referente ao uso de medicamentos.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Farmacoeconomia; Farmacovigilância; Estudos de utilização de medicamento; Ecofarmacovigilância.

Abstract. Studies in pharmacological and ecopharmacological surveillance make it possible to monitor, identify and minimize harmful effects arising from the use of drugs. Therefore, the present study aimed to describe the current scenario of pharmacoepidemiology and ecopharmacovigilance in Brazil, about the production, registration, marketing, and use of medicines. A systematic survey was carried out through the PubMed/Medline, Lilacs, and SciELO databases, whose theme involved research in pharmacoconomics, pharmacovigilance, ecopharmacovigilance, and the study of drug use in Brazil from 2001 to 2019. Publications were unevenly distributed between Brazilian regions. Hypertensive patients, cancer patients, and pregnant women were the most cited risk groups, and antimicrobials, psychotropics, and antineoplastics were the most discussed pharmacological groups. Cost of health care was the most discussed topic in the context of pharmacoconomics and most of the work was aimed at analyzing and obtaining data regarding the use of drugs and their adverse reactions. Regarding ecopharmacovigilance, no publications were found in Brazil covering this area. Despite advances in pharmacoepidemiological legislation and improvements in inspection processes, regarding the surveillance of the production, registration, commercialization, and use of medicines, there are still gaps regarding the contribution of a directed scientific vision, especially to the management and different uses of resources. therapeutic and economic aspects of the Brazilian health system, as well as an environmental vision regarding the use of medicines.

Keywords: Pharmacoepidemiology; Pharmacoconomics; Pharmacovigilance; Drug use studies; Ecopharmacovigilance.

Resumen. Los estudios de vigilancia farmacológica y ecofarmacológica permiten controlar, identificar y minimizar los efectos nocivos derivados del uso de los medicamentos. Ante esto, el presente estudio tuvo como objetivo describir el escenario actual de la farmacoepidemiología y la ecofarmacovigilancia en Brasil, en relación con la producción, el registro, la comercialización y el uso de los medicamentos. Se realizó una encuesta sistemática, a través de las bases de datos PubMed/Medline, Lilacs y SciELO, cuya temática involucró investigaciones sobre farmacoepidemiología, farmacovigilancia, ecofarmacovigilancia y estudio del uso de medicamentos en Brasil desde 2001 hasta 2019. Las publicaciones se distribuyeron de forma desigual entre las regiones brasileñas. Los pacientes hipertensos, los pacientes oncológicos y las mujeres embarazadas fueron los grupos de riesgo más citados y los antimicrobianos, los psicotrópicos y los antineoplásicos fueron los grupos farmacológicos más discutidos. El coste de la asistencia sanitaria fue el tema más abordado en el contexto de la farmacoeconomía y la mayoría de los trabajos estaban dirigidos a analizar y obtener datos sobre el uso de los medicamentos y sus reacciones adversas. En cuanto a la ecofarmacovigilancia, no se encontraron publicaciones en Brasil que aborden esta área. A pesar de los avances en la legislación farmacoepidemiológica y de las mejoras en los procesos de inspección, en lo que respecta a la vigilancia de la producción, registro, comercialización y uso de los medicamentos, todavía falta una visión científica dirigida, sobre todo, a la gestión y a los diferentes usos de los recursos terapéuticos y económicos del sistema de salud brasileño, así como una visión ambiental en cuanto al uso de los medicamentos.

Palabras clave: Farmacoepidemiología; Farmacoeconomía; Farmacovigilancia; Estudios de utilización de medicamentos. Ecofarmacovigilancia.

Introdução

Os avanços nas pesquisas de medicamentos, em conjunto com sua promoção comercial, criaram uma excessiva crença da sociedade em relação ao poder desses agentes. O desenvolvimento tecnológico e a sua efetividade fez com que esses produtos alcançassem papel central na terapêutica clínica. Pode-se afirmar que, os medicamentos ocupam posição de principal tecnologia empregada na área da saúde (Pontes Junior *et al.* 2008). Entretanto, embora sejam formulados para prevenir, minimizar e/ou curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem produzir efeitos adversos, os quais podem resultar em graves consequências à saúde humana (Baniyasi *et al.* 2014; Sousa *et al.* 2018). Diante do fato, uma crescente atenção tem sido dada aos temas relacionados com a segurança dos pacientes. Diversos países têm estudado o assunto na tentativa de definir estratégias que aumentem a eficácia dos fármacos e reduzam seus riscos (Bordet *et al.* 2001; Antoñanzas 2002; Beijer e Blaey 2002). Nesse contexto, surge a necessidade do desenvolvimento de métodos epidemiológicos de vigilância e segurança do uso de medicamentos. Emerge então, a partir da década de 1960 a chamada farmacoepidemiologia, definida como a aplicação de métodos e raciocínios epidemiológicos sobre os efeitos benéficos e adversos do uso de medicamentos em populações humanas (Botelho e Reis 2015). Esta ciência foi inicialmente subdividida em duas grandes subáreas: Estudos de Utilização de Medicamentos (EUMs) e farmacovigilância. No entanto, o seu gradativo aprimoramento ao longo dos anos, resultou na necessidade da aplicação do fator econômico ao processo farmacológico,

surgindo assim uma terceira vertente: a farmacoeconomia (Moscou *et al.* 2016).

Para a incorporação de legislação específica e aplicação da farmacoepidemiologia e suas vertentes, ocorreram alguns eventos trágicos referente ao de uso de medicamentos. Em 1930, o solvente orgânico dietilenoglicol foi utilizado em um xarope de sulfanilamida e culminou na mortalidade por envenenamento de 105 pessoas nos Estados Unidos. Posteriormente, o Congresso americano aprovou em 1938 uma lei federal de alimentos, medicamentos e cosméticos devido ao acidente de saúde pública vinculada ao dietilenoglicol (Melo *et al.* 2006; WHO 2006; Jahan *et al.* 2017). Já em 1960, a Food and Drug Administration (FDA), iniciou a coleta de notificações de reações adversas a medicamentos e financiou o primeiro programa hospitalar de monitoramento intensivo de fármacos. O ano de 1961 foi marcado pelo desastre teratogênico da talidomida que culminou na sensibilidade internacional do potencial tóxico de produtos farmacêuticos e da necessidade de regulamentação para evitar o uso de compostos prejudiciais (Ortega e Domínguez-Gil 2000; Moro e Invernizzi 2017). Estudos epidemiológicos estabeleceram a relação do fármaco a defeitos congênitos graves em milhares de bebês. Na Inglaterra, este acontecimento levou à criação do "Comitee on Safety of Medicine". Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu um Centro de Monitorização de fármacos de abrangência mundial (Moscou *et al.* 2016; Newbronner *et al.* 2017). Nas décadas de 1980 e 1990 ocorreu uma série de eventos de reações adversas graves. Respondendo a esses problemas, foi criada nos Estados Unidos a "Joint Commission on Prescription

Drug Use” e, na Inglaterra, a “The Drug Research Trust” (Kongkaew *et al.* 2008).

No Brasil, sobretudo em decorrência dos malefícios oriundos do uso indiscriminado da talidomida foi criada em 1997 uma legislação específica sobre a produção e comercialização desse fármaco, regida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – portaria número 354 - SVS/MS. Posteriormente, foram elaboradas também pela ANVISA uma resolução e duas portarias que abarcam o controle da talidomida. A portaria número 344 - SVS/MS que dispõe sobre o regulamento técnico de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Já a resolução RDC número 11 de 2011 apresenta sobre o controle da talidomida e do medicamento que a contenha, e a RDC número 50 de 2015 as indicações previstas para o tratamento com essa substância Ministério da Saúde 1998; ANVISA 2011 a y b.

A partir do fato ocorrido, o processo de regulação de medicamentos se tornou mais criterioso no país. Em 1999 é promulgada a Lei nº 9.782 que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, atribuindo à ANVISA a competência de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica no país. No ano de 2000, outra tragédia ocorreu na associação com tratamento da leishmaniose, o antimoniato de meglumina causou 300 reações adversas locais sérias, algumas tendo por resultado a morte dos pacientes. Esse fato somente reforçou a iniciativa do desenvolvimento de processos de monitorização de medicamentos no Brasil. E em 2001 é instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de farmacovigilância da ANVISA (Galvão *et al.* 2014; Mota *et al.* 2018; Souza *et al.* 2018) e neste mesmo ano o Brasil passou a ser membro oficial no Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (Mello *et al.* 2008).

Além da farmacoepidemiologia e suas vertentes, outra área também vem ganhando destaque referente efeitos adversos de medicamentos, a ecofarmacovigilância. A ecofarmacovigilância é descrita por Holm e colaboradores (2013) como a ciência relacionada à detecção, avaliação e o conhecimento de fármacos no ambiente. Essa ciência se apresenta como um novo conceito que ainda não apresenta regulamentação (Holm *et al.* 2013) que abrange o desenvolvimento e design de medicamentos levando em conta a questão ambiental, educação pela população do uso racional desses compostos e práticas de prescrição mais adequadas (Velo e Moretti 2010; Wang *et al.* 2015)

Essa abordagem apresenta uma relação com a presença de produtos farmacêuticos no ambiente, que geralmente são detectados em baixas concentrações, e apresentam potenciais efeitos negativos para a biota. (Mostofa *et al.* 2013). Existem algumas vias de entrada no ambiente de medicamentos no ambiente, uma delas está associada a excreção desses compostos e que não são completamente removidos nas estações de tratamento de esgoto (Heberer 2002; Bila e Dezotti 2003) e por consequência resultam na contaminação ambiental. Há também os resíduos das indústrias farmacêuticas que também corroboram para a inserção de medicamentos no ambiente (Medhi e Sewal 2012). E uma outra via está relacionada ao descarte inadequado de medicamentos vencidos ou fora de uso que comumente é feito através do lixo comum ou em pias e vasos sanitários (Tong *et al.* 2011; Quadra *et al.* 2019).

Sendo assim, diante da necessidade da conscientização de que os estudos de farmacoepidemiologia e da suas vertentes, bem como a ecofarmacovigilância são imprescindíveis para a detecção, análise e solução dos problemas advindos do uso inadequado de medicamentos e sua relação com o ambiente, este levantamento sistemático tem por objetivo descrever o cenário científico atual de pesquisas farmacoepidemiológicas realizadas no Brasil desde o aprofundamento da discussão temática iniciada, sobretudo em 2001, com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos até os dias atuais e para os estudos da ecofarmacovigilância desde 2007 quando foi descrita pela primeira vez. O estudo almeja ainda analisar o cenário de distribuição de pesquisas entre os estados brasileiros; a evolução de estudos no que tange aos principais grupos de riscos citados; principais grupos de medicamentos; assim como as principais temáticas discutidas entre os artigos, no que se refere ao contexto da farmacoeconomia, farmacovigilância, ecofarmacovigilância e estudos da utilização de medicamentos no Brasil.

Materiais e métodos

Modelo conceitual de hipóteses

Foi estabelecido um modelo conceitual de hipóteses cuja temática envolveu a evolução de pesquisas em farmacoeconomia, farmacovigilância e estudo da utilização de medicamentos no Brasil em relação ao cenário internacional. As hipóteses abrangeram a seguinte questão problema: A farmacoepidemiologia e a ecofarmacovigilância tem sido inserida no âmbito sanitário/ambiental, desde

sua inclusão no cenário brasileiro? Diante disso, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: (i) a farmacoepidemiologia evoluiu satisfatoriamente no cenário brasileiro desde a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, no ano de 2001; (ii) a farmacoepidemiologia tem tido sucesso como ferramenta de gerenciamento sanitário no Brasil; (iii) estudos na área de ecofarmacovigilância estão sendo realizados no Brasil.

Estratégias de pesquisa

Este estudo consistiu em uma revisão sistemática limitada a artigos cujas pesquisas farmacoepidemiológicas e da ecofarmacovigilância que foram realizadas no Brasil, entre os anos de 2001 e 2019, e publicados em revistas com fator de impacto como indicativo de qualidade. As pesquisas bibliográficas foram realizadas a partir dos bancos de dados PubMed, MEDLINE, Lilacs e SciELO. Foram excluídos da sistematização trabalhos que citaram a farmacoepidemiologia em estudos cujo modelo experimental não fosse o humano, e cujo foco central se distinguiu quanto à correlação da farmacoepidemiologia nos seus aspectos: econômico, de vigilâncias sanitária, ambiental e estudo

da utilização de medicamentos. Foram selecionados para a análise, artigos cujo título, resumo e/ou corpo do texto necessariamente apresentassem descritores propostos pela biblioteca virtual em saúde, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram sistematizados nos respectivos campos de busca dos bancos de dados supracitados da seguinte forma: “Farmacoepidemiologia” AND “Farmacovigilância”; “Farmacoepidemiologia” AND “Farmacoeconomia”; “Farmacoepidemiologia” AND “Estudo da utilização de medicamentos” “Ecofarmacovigilância”

Resultados

Com base nos critérios de busca previamente descritos foi obtido, entre os anos de 2001 e 2019, um total de 7.606 publicações internacionais e nacionais. Estas publicações abordaram o contexto da farmacoepidemiologia em suas três vertentes, de forma conjunta ou individualizada. Do total de 7.606 publicações, 31 (4,18%) foram realizadas no Brasil. Após a aplicação de critérios de qualidade na área das ciências farmacêuticas foi obtida uma amostragem final de 144 publica-

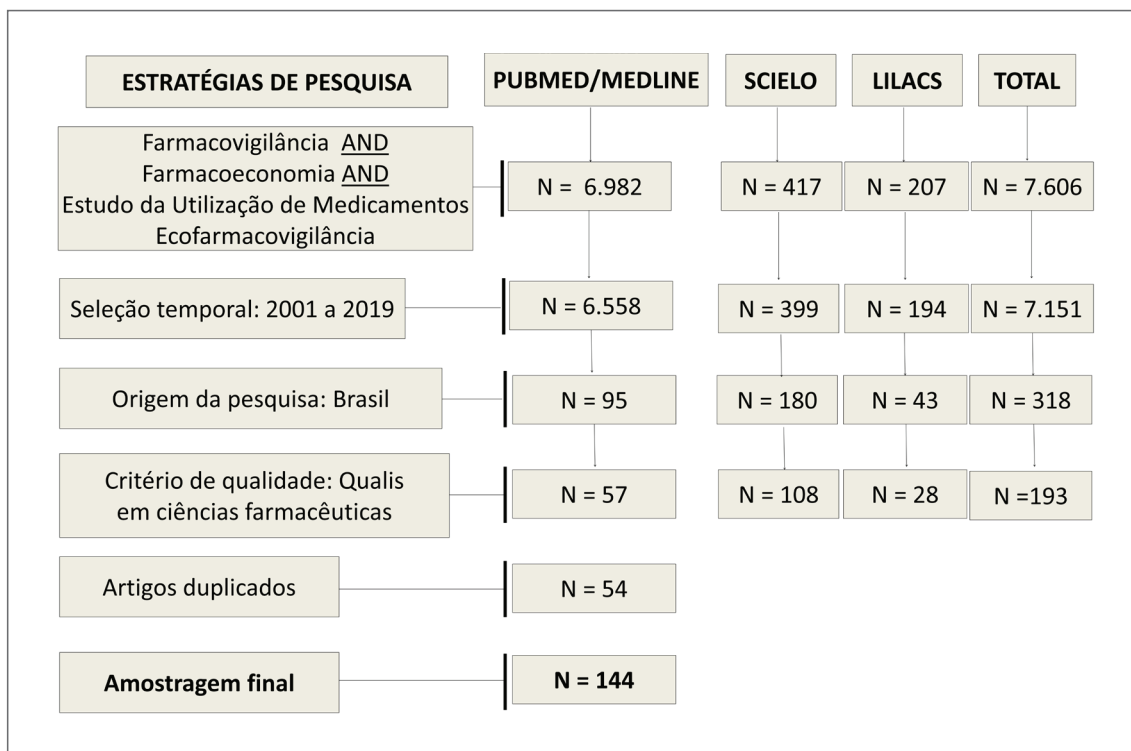


Figura 1. Estratégias de busca e seleção de artigos, de acordo com os descritores e os critérios de inclusão propostos na metodologia.

ções (Figura 1).

Analisando-se as metodologias empregadas entre os artigos selecionados, verificou-se que a avaliação de registros, prescrições médicas, prontuários, receitas, bulas, documentos governamentais, registros hospitalares e/ou dados de publicidade e comercialização de fármacos foram as mais citadas, $n=44$ (30,6%); seguida de realizações de revisões de literatura, $n=36$ (25%); obtenção de dados através de entrevistas e aplicações de questionários exclusivamente, $n=25$ (17,4%); realizações de estudos epidemiológicos, complementados por entrevistas e aplicações de questionário, $n=19$ (13,2%); estudos unicamente baseados em dados epidemiológicos, através da análise de dados populacionais, estudos longitudinais e/ou estudos de cross-section, $n=11$ (7,6%) e estudos experimentais, com base na utilização de modelos animais *in vivo* e/ou *in vi-*

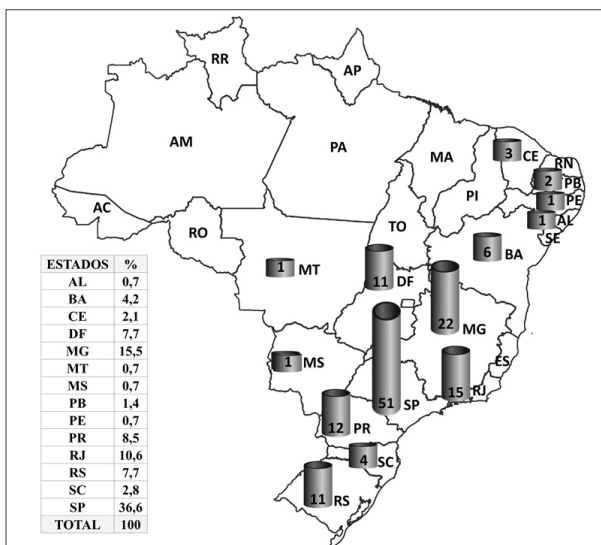


Figura 2. Distribuição de pesquisas científica, no que tange a farmacoepidemiologia, realizadas entre os estados brasileiros.

tro, $n=9$ (6,3%).

As publicações distribuíram-se de forma desigual entre os estados brasileiros, sendo São Paulo, o estado com maior número de trabalhos. As regiões brasileiras com maiores números de pesquisas foram respectivamente: Sudeste com 89 publicações (62,7%), Sul com 27 (19%) e Nordeste e Centro-oeste com 13 estudos (9,1%), cada (Figura 2).

Avaliando-se como critério o ano de publicação, obtiveram-se artigos publicados entre os anos de 2002 a 2019. Nota-se um maior número de

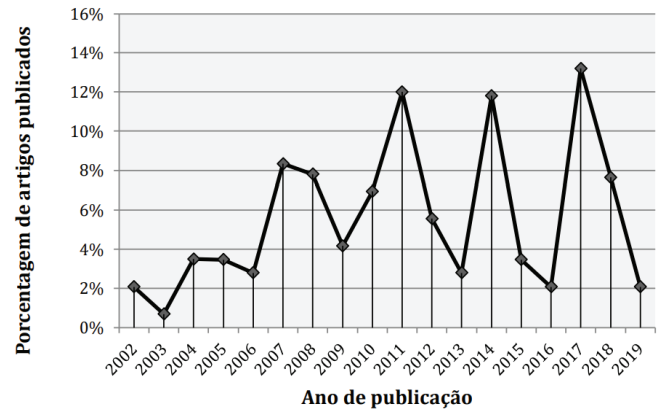


Figura 3. Distribuição temporal das pesquisas científicas realizadas no Brasil frente ao contexto da farmacovigilância, estudo da utilização de medicamentos e farmacoeconomia no século 21.

realizações de estudos a partir de 2007. Entretanto oscilações têm sido observadas ao longo dos anos. O ano de 2017, seguido de 2014 e 2011 foram aqueles com maiores registros na literatura (Figura 3).

Neste estudo um número significativo de estudos (26%) não especificou a faixa etária e/ou gênero, citando apenas a população humana como limite empregado à realização da pesquisa. Os demais artigos especificaram faixas etárias e gênero de forma individualizada ou conjunta. Grande parte dos trabalhos citou a categoria adulta, sendo as faixas etárias mais reportadas: adultos entre 21 e 59 anos de idade (39,1%) e idosos, acima de 60 anos de idade (12,5%). O restante das pesquisas apresenta estudos envolvendo adolescentes (5,7%) e crianças de forma genérica (1,6%) ou subcategorizada: neonatos, de 0 a 28 dias (3,1%); lactentes, 29 dias a 2 anos de idade (4,2%) e escolar, de 2 a 10 anos de idade (6,7%), crianças de 0 a 12 anos de idade (0,5%) e de ampla abrangência a 0 até 112 anos (0,5%)

Avaliando-se as populações de risco constatou-se que apenas 34 (23,6%) do total de 144 publicações apresentaram aspectos fisiológicos e/ou possíveis comorbidades associadas ao uso de medicamentos, sendo os grupos: pacientes hipertensos, oncológicos e gestantes os mais citados. Frente aos pacientes susceptíveis avaliados destacou-se que entre os grupos farmacológicos abordados, os antimicrobianos, os psicotrópicos e os antineoplásicos foram os mais discutidos. Associados aos medicamentos com atuação à

nível de sistema nervoso central, tal qual os psicotrópicos, também foram avaliadas as categorias medicamentosas: ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos e alucinógenos, bem como depressores

de apetite (Tabela 1).

A temática: custo de cuidados em saúde foi a mais citada dentro do contexto da farmacoeconomia. Os demais artigos avaliaram ainda a relação entre

Tabela 1. Principais grupos de risco susceptíveis a reações adversas e respectivos grupos farmacológicos citados no levantamento sistemático realizado de 2002-2019. * Os dados levam em consideração o fato de que nem todos os estudos especificaram a classificação proposta, bem como algumas pesquisas especificaram um ou mais grupos de risco e/ou grupos de fármacos.

Grupos de risco			
Classificação	N	%	Referências
Cardiopatas	3	8,8	Araújo <i>et al.</i> 2005; Soares e Silva 2013; Martins <i>et al.</i> 2017
Diabéticos	5	14,7	Secoli <i>et al.</i> 2005; Borges <i>et al.</i> 2011; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Silva <i>et al.</i> 2018
Gestantes	6	17,6	Carmo e Nitrini 2004; Osorio-de-Castro <i>et al.</i> 2004; Geib <i>et al.</i> 2007; Brum <i>et al.</i> 2011; Bahamondes <i>et al.</i> 2017; Gattás <i>et al.</i> 2018
Hepatopatas	3	8,8	Tatsch <i>et al.</i> 2006; Cabrera <i>et al.</i> 2009; Perazzo <i>et al.</i> 2017
Hipertensos	9	26,5	Secoli <i>et al.</i> 2005
Nefropatas	1	2,9	Toledo <i>et al.</i> 2017
Oncológicos	5	14,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011; Rodrigues <i>et al.</i> 2014; Visacri <i>et al.</i> 2014; Ungari <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Tóxico-dependentes	2	5,9	Cabrera <i>et al.</i> 2009; Opaleye <i>et al.</i> 2009
Total*	34	100	
Grupo de Fármacos			
Alucinógenos	1	1,6	Opaleye <i>et al.</i> 2009
Analgésicos	3	4,8	Melo <i>et al.</i> 2007; Santos <i>et al.</i> 2009; Mota <i>et al.</i> 2010
Ansiolíticos/Hipnóticos	3	4,8	Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Firmino <i>et al.</i> 2011; Abjaude <i>et al.</i> 2015
Antitrombótico	3	4,8	Souza <i>et al.</i> 2014; Martins <i>et al.</i> 2017; Col <i>et al.</i> 2018
Antidepressivos	1	1,6	Netto <i>et al.</i> 2012
Antihipertensivos	9	14,5	Pereira <i>et al.</i> 2004; Guimarães <i>et al.</i> 2007; Bianchin <i>et al.</i> 2012; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Cazarim <i>et al.</i> 2017; Silva e Lima, 2017; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Cazarim e Pereira 2018
Anti-inflamatórios	3	4,8	Araújo <i>et al.</i> 2005; Opaleye <i>et al.</i> 2009; Mota <i>et al.</i> 2010
Antimicrobianos	10	16,1	Carlini e Nappo 2003; Daltio <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Spanember <i>et al.</i> 2011; Picolotto <i>et al.</i> 2010; Perini <i>et al.</i> 2014; Campanha <i>et al.</i> 2015; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Niehues <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017
Antineoplásicos	6	9,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011; Rodrigues <i>et al.</i> 2014; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Visacri <i>et al.</i> 2014; Ungari <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Antipsicóticos/Psicotrópicos	10	16,1	Carlini e Nappo 2003; Daltio <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Spanember <i>et al.</i> 2011; Picolotto <i>et al.</i> 2010; Perini <i>et al.</i> 2014; Campanha <i>et al.</i> 2015; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Niehues <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017
Contraceptivos	1	1,6	Bahamondes <i>et al.</i> 2017
Depressores de apetite	1	1,6	Carneiro <i>et al.</i> 2008
Fitoterápicos	4	6,4	Alegre <i>et al.</i> 2002; Silveira <i>et al.</i> 2008; Balbino e Dias 2010; Moreira <i>et al.</i> 2014
Hipoglicemiantes	4	6,4	Gontijo <i>et al.</i> 2012; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Silva <i>et al.</i> 2018
Imunossupressores	2	3,2	Castro, 2006; Gongalves
Suplementação proteica	1	1,6	Toledo <i>et al.</i> 2017
Total*	62	100	

o custo de medicamentos e sua efetividade, no que tange aos benefícios gerados aos pacientes. Foram avaliadas ainda relações econômicas quanto à terapia medicamentosa, segurança de uso de medicamentos e financiamento público. Um número significativo dos artigos inseridos na temática: utilização de medicamentos dentro do contexto da farmacoepidemiologia no Brasil especificaram as relações existentes entre o uso de fármacos e suas respectivas implicações à saúde do paciente. Grande parte dos trabalhos relatou ainda o uso inadequado de fármacos, no que tange à automedicação e polimedicação. Frente

ao contexto da farmacovigilância verificou-se que a temática: reação adversa a medicamentos foi a mais citada. Grande parte dos trabalhos destinou-se a avaliação, análise e obtenção de dados referentes aos efeitos colaterais atribuídos ao uso de medicamentos ou ainda medidas de vigilância e notificações de eventos adversos. Um número expressivo de trabalhos evidenciou a importância quanto à vigilância frente à comercialização, registro, controle da produção, prescrições e preparos de novos fármacos inseridos no mercado, assim como destacaram a necessidade do uso adequado de sistemas de informações e notificações.

Tabela 2. Categorização das principais temáticas inseridas no contexto da farmacoconomia, estudo da utilização de medicamentos e farmacovigilância durante as pesquisas bibliográficas de 2002-2019. * Os dados levam em consideração o fato de que algumas pesquisas especificaram um ou mais temas associados aos respectivos descritores.

Farmacoconomia			
Temática abordada	N	%	Referências
Análise custo-benefício	5	18,5	Tatsch <i>et al.</i> 2006; Fonseca <i>et al.</i> 2011; Toledo <i>et al.</i> 2017; Ungari <i>et al.</i> 2017; Cazarim e Pereira 2018
Economia da terapia medicamentosa	2	7,4	Secoli <i>et al.</i> 2005; Perazzo <i>et al.</i> 2017
Custos de cuidados de saúde	12	44,4	Grangeiro <i>et al.</i> 2006; Daltio <i>et al.</i> 2007; Ferraes e Cordoni 2007; Guimarães <i>et al.</i> 2007; Nóbrega <i>et al.</i> 2007; Mota <i>et al.</i> 2008; Areda <i>et al.</i> 2011; Borges <i>et al.</i> 2011; Brandão <i>et al.</i> 2012; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Cazarim <i>et al.</i> 2017; Sopelsa <i>et al.</i> 2017
Estudos de avaliação econômica	1	3,7	Silva <i>et al.</i> 2014
Financiamento governamental	1	3,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011
Gastos em importações	1	3,7	Santos <i>et al.</i> 2017
Mensuração de custos	2	7,4	Silva <i>et al.</i> 2014; Bahamondes <i>et al.</i> 2017
Psicometria aplicada à economia	1	3,7	Baeza <i>et al.</i> 2010
Seguro de saúde	1	3,7	Fonseca <i>et al.</i> 2011
Tecnologia biomédica/econômica	1	3,7	Silva <i>et al.</i> 2014
*Total	27	100	
Estudo da utilização de medicamentos			
Adesão à Medicação	2	4,5	Martins <i>et al.</i> 2017,87
Automedicação	10	22,7	Osorio-de-Castro <i>et al.</i> 2004; Pereira <i>et al.</i> 2004; Melo <i>et al.</i> 2007; Pereira <i>et al.</i> 2007; Leite <i>et al.</i> 2008; Tourinho <i>et al.</i> 2008; Cruz <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016; Domingues <i>et al.</i> 2017; Secoli <i>et al.</i> 2019
Polimedicação	8	18,2	Pereira <i>et al.</i> 2004; Filho <i>et al.</i> 2008; Ribeiro <i>et al.</i> 2008; Balbino e Diast <i>al.</i> 2010; Silva <i>et al.</i> 2012; Cassoni <i>et al.</i> 2014; Nascimento <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016
Subutilização de medicamentos	1	2,3	Filho <i>et al.</i> 2018
Uso de Medicamentos	20	45,5	Castro, 2006; Geib <i>et al.</i> 2007; Leite <i>et al.</i> 2008; Costa <i>et al.</i> 2011; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Spanemberg <i>et al.</i> 2011; Gontijo <i>et al.</i> 2012; Netto <i>et al.</i> 2012; Galvão <i>et al.</i> 2014; Aquino <i>et al.</i> 2016; Abi-Ackel <i>et al.</i> 2017; Emmerick <i>et al.</i> 2017; Lutz <i>et al.</i> 2017; Pereira <i>et al.</i> 2017; Prado <i>et al.</i> 2017; Gattás <i>et al.</i> 2018; Maniero <i>et al.</i> 2018; Silva <i>et al.</i> 2018; Scheinberg <i>et al.</i> 2018;
Vacinas	3	6,8	Monteiro <i>et al.</i> 2010; Waldman <i>et al.</i> 2011; Domingues <i>et al.</i> 2012
*Total	44	100	

Farmacoeconomia			
Temática abordada	N	%	Referências
Farmacovigilância			
Assistência Hospitalar	5	3,8	Mota <i>et al.</i> 2008; Menolli <i>et al.</i> 2009; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Pontes <i>et al.</i> 2017; Aguiar <i>et al.</i> 2018
Avaliação de fármacos	3	2,3	Capucho <i>et al.</i> 2008; Reis e Figueras 2010; Viana <i>et al.</i> 2011
Estoque de fármacos	2	1,5	Tourinho <i>et al.</i> 2008; Piveta <i>et al.</i> 2015
Controle de qualidade	10	7,6	Ribeiro <i>et al.</i> 2005; Melo <i>et al.</i> 2007; Ferrari <i>et al.</i> 2007; Mazzola <i>et al.</i> 2009; Bianchin <i>et al.</i> 2012; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Moreira <i>et al.</i> 2014; Silva <i>et al.</i> 2014; Silva e Lima 2017; Martins e Galato, 2018
Controle terapêutico	2	1,5	Ribeiro <i>et al.</i> 2005; Nascimento <i>et al.</i> 2014
Erros de Medicação	2	1,5	Louro <i>et al.</i> 2007; Rissato <i>et al.</i> 2008
Farmacovigilância de produtos fitoterápicos	4	3,0	Alegre <i>et al.</i> 2002; Silveira <i>et al.</i> 2008; Balbino e Dias 2010; Moreira <i>et al.</i> 2014
Interações medicamentosas	7	5,3	Cruciol-Souza e Thomson, 2006; Balbino <i>et al.</i> 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Firmino <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Santelli <i>et al.</i> 2012; Oliveira-Paula <i>et al.</i> 2014
Legislação de Medicamentos	4	3,0	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Melo <i>et al.</i> 2007; Perini <i>et al.</i> 2014; Lucena, 2015
Preparações Farmacêuticas	7	5,3	Capucho <i>et al.</i> 2008; Rissato <i>et al.</i> 2008; Vidotti <i>et al.</i> 2008; Mastroianni <i>et al.</i> 2009; Reis e Cassiani, 2011; Silva <i>et al.</i> 2012; Galvão <i>et al.</i> 2014
Prescrição de medicamentos	21	15,9	Carmo e Nitrini 2004; Filho <i>et al.</i> 2004; Cruciol-Souza e Thomson 2006; Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Melo <i>et al.</i> 2007; Carneiro <i>et al.</i> 2008; Filho <i>et al.</i> 2008; Flores e Benvegnú, 2008; Leite <i>et al.</i> 2008; Tourinho <i>et al.</i> 2008; Santos <i>et al.</i> 2009; Reis e Figueras 2010; Brum <i>et al.</i> 2011; Faustino <i>et al.</i> 2011; Firmino <i>et al.</i> 2011; Spanemberg <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Cruz <i>et al.</i> 2014; Oliveira-Paula <i>et al.</i> 2014; Perini <i>et al.</i> 2014; Niehues <i>et al.</i> 2017
Reações adversas	23	18,9	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Carlini e Nappo 2003; Pereira <i>et al.</i> 2004; Nagao-Dias <i>et al.</i> 2004; Alvarenga <i>et al.</i> 2007; Louro <i>et al.</i> 2007; Rissato <i>et al.</i> 2008; Silveira <i>et al.</i> 2008; Cabrera <i>et al.</i> 2009; Opaleye <i>et al.</i> 2009; Picoletto <i>et al.</i> 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Morillo <i>et al.</i> 2010; Reis e Cassiani, 2011; Waldman <i>et al.</i> 2011; Tsuji <i>et al.</i> 2012; Bif <i>et al.</i> 2014; Nascimento <i>et al.</i> 2014; Varallo <i>et al.</i> 2014; Souza <i>et al.</i> 2014; Abjaude <i>et al.</i> 2015; Silva e Lima 2017; Lima <i>et al.</i> 2019; Mota <i>et al.</i> 2019
Registro de fármacos	3	2,3	Mastroianni e Lucchetta. 2011; Soares e Silva 2013; Batista e Pepe 2014
Segurança do paciente	3	2,3	Castro 2006; Ferracini <i>et al.</i> 2011; Abjaude <i>et al.</i> 2015
Sistemas de informação em saúde	4	3,0	Gonçalves <i>et al.</i> 2002; Matos <i>et al.</i> 2010; Soares e Silva 2013; Rodrigues <i>et al.</i> 2014;
Notificações de reações adversas	10	9,1	Dainsi 2005; Cruciol-Souza e Thomson 2006; Louro <i>et al.</i> 2007; Balbino e Dias 2010; Mota <i>et al.</i> 2010; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Visacri <i>et al.</i> 2014; Colet <i>et al.</i> 2018; Fabretti <i>et al.</i> 2018; Olivieria e Corradi. 2018; Lima <i>et al.</i> 2019; Mota <i>et al.</i> 2019
Vigilância de Produtos Comercializados	18	13,6	Araújo <i>et al.</i> 2005; Dainesi 2005; Castro, 2006; Ferrari <i>et al.</i> 2007; Melo <i>et al.</i> 2007; Mazzola <i>et al.</i> 2009; Monteiro <i>et al.</i> 2010; Morillo <i>et al.</i> 2010; Reis e Figueras. 2010; Galato <i>et al.</i> 2011; Viana <i>et al.</i> 2011; Santos <i>et al.</i> 2011; Waldman <i>et al.</i> 2011; Lucena, 2015; Cassoni <i>et al.</i> 2014; Gamboa <i>et al.</i> 2014; Botelho e Reis, 2015; Botelho <i>et al.</i> 2018
*Total	132	100	

Demais informações são destacadas na *Tabela 2*. Quanto aos artigos abordando a temática: ecofarmacovigilância, verificou-se que dos 18 trabalhos encontrados, todos são publicações internacionais, o que evidencia uma escassez de estudos

nessa abordagem no Brasil.

Discussão

O êxito das ações medicamentosas encontra-se diretamente associado à realização de estudos farmacológicos, que possibilitem o uso adequado

desses fármacos em condições clínicas, doses, períodos e regimes terapêuticos (Martins e Galato 2018). Atualmente os fármacos passam por um rigoroso processo de avaliação ao longo do seu desenvolvimento. Uma agência regulamentadora solicita que antes do lançamento de um novo medicamento no mercado seja evidenciada a sua eficácia e garantia para uso (Paumgarten 2019). Neste contexto, após a caracterização completa da molécula e avaliação da sua cinética, farmacodinâmica e toxicidade através de modelos animais (toxicologia não-clínica) iniciam-se os estudos em humanos (estudos clínicos), sendo avaliados critérios tais como eficácia, efeitos farmacológicos adversos e segurança de uso (Brick *et al.* 2008; Vidotti *et al.* 2008).

No entanto, apesar das modernas medidas regulatórias, prévias ao lançamento de fármacos, a segurança para disponibilização e uso dessas substâncias ainda causam inúmeras preocupações. As limitações dos ensaios clínicos reforçam a necessidade da continuidade na avaliação e identificação dos efeitos adversos ao longo de todo o período de comercialização do produto (Freitas e Romano-Lieber 2007). É nesse contexto que surge a necessidade da implementação de medidas propostas pela farmacoeconomia: a farmacovigilância, farmacoeconomia e EUMs (Mota *et al.* 2008; Reis e Figueras 2010; Silva *et al.* 2014).

A Farmacovigilância possui seus objetivos direcionados a questões de segurança no uso de medicamentos (Botelho e Reis 2015), envolvendo todas as etapas de prevenção dos efeitos adversos até a comunicação de tais eventos (WHO 2002; Maigetter *et al.* 2015). Ao passo que, a farmacoeconomia visa melhorar a eficiência dos gastos e análise dos custos e benefícios de terapia medicamentosa para sociedade e serviços de saúde (Areda *et al.* 2011; Rascati 2013; Dixon 2018). Os EUMs, por sua vez, relacionam-se a investigações referentes à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos (Leite *et al.* 2008). As inúmeras aplicabilidades e benefícios provenientes dos estudos farmacoepidemiológicos levaram a sua implantação em países europeus ainda na década de 1960. No Brasil, os estudos referentes ao campo da farmacoepidemiologia iniciaram-se, de forma incipiente nos anos de 1970. Durante as décadas de 1980 e 1990, a consciência sobre farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde; grupos de defesa do consumidor; centros de informações sobre medicamentos e associações de saúde do profissional. Entretanto, é somente em 1998

que surge a Política Nacional de Medicamentos, destinada à segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, à promoção do uso racional e ao acesso da população àqueles considerados essenciais. Ainda em 1998, foi elaborada a portaria número 344, que estabeleceu um controle mais efetivo na venda de diferentes medicamentos (Sampaio *et al.* 2018). Com a criação da ANVISA em 1999, foi também estabelecida a farmacovigilância no Brasil e a partir de 2000, as unidades de farmacovigilância começaram a obter notificações referentes a reações adversas e qualidade (Mello *et al.* 2008)

Entretanto, é somente em 2001 que ocorre, de fato, a consolidação da farmacoeconomia no Brasil, a partir da criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial da Saúde, número 696 de 2001 (Mendes *et al.* 2008; Botelho e Reis 2015; Mota *et al.* 2018).

A legislação brasileira frente ao contexto da farmacoeconomia tem evoluído ao longo dos anos. Pesquisas nessa esfera têm sido desenvolvidas no Brasil, entretanto a uma baixa proporção quando comparadas ao cenário internacional. Conforme evidenciado no presente levantamento sistemático, quando se estabelece uma relação entre o número de estudos que abrangem a temática proposta de artigos publicados no Brasil em relação ao cenário internacional, aproximadamente 4% das publicações inicialmente consideradas para a realização deste trabalho foram realizadas a nível nacional. Além disso, as publicações apresentam distribuição desigual entre os estados brasileiros, sendo as regiões mais desenvolvidas economicamente as mais estudadas. Dessa forma, se evidencia um déficit significativo na realidade nacional ao não se considerar a heterogeneidade populacional de um país das dimensões do Brasil, fato que conseqüentemente impacta na relação risco/benefício da utilização de fármacos (Travassos *et al.* 2006; Pontes *et al.* 2017)

Essa ideia se faz particularmente importante ao se considerar a disponibilidade para o uso de novos medicamentos lançados no mercado. Pode-se afirmar que os novos medicamentos lançados no comércio necessitam de um processo de farmacovigilância mais ativo, pois informações limitadas sobre suas ações terapêuticas e reações adversas comprometem não somente a saúde dos respectivos usuários que pode representar um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes, mas também eleva os gastos gerados pelo sistema de saúde (Vidotti 2000; Batel Marques *et al.* 2016; Barata-Silva *et al.* 2017; Souza

et al. 2018). Quanto ao gerenciamento econômico do sistema de saúde, salienta-se que a temática: custo de cuidados em saúde foi a mais abordada. Essa temática se caracteriza pela análise e comparação dos custos e consequências de terapias medicamentosas para pacientes, sistemas de saúde e sociedade (Secoli et al. 2005). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), os hospitais despendem de 15 a 20% do orçamento referente as complicações provocadas por mau uso de medicamento (ANVISA 2006). Diante disso, destaca-se que as pesquisas farmacoeconômicas podem auxiliar nos estudos farmacoeconômicos oferecendo os métodos mais eficazes para a elaboração de projetos de estudos de custo-benefício entre outros (Steinke 2018). Nesse contexto, verifica-se a grande relevância da ação conjunta entre os três pilares que compõem a farmacoepidemiologia, cujo objetivo central se encontra alicerçado na segurança do paciente e na prevenção de reações farmacológicas adversas. A reação adversa a medicamentos consiste em uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento, e ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para a modificação de determinada função fisiológica. (Ortega e Domínguez-Gil 2000; Bif et al. 2014; Varallo et al. 2014). Dados do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária expõe que entre os anos de 2006 a 2013, foram reportados 103.887 eventos adversos, destes 38.730 apresentavam uma correlação com medicamentos (Sousa et al. 2018).

Estudos têm demonstrado que a prevalência de reações adversas é maior em mulheres, a exemplo do grupo de gestantes, e em idosos (Mannesse et al. 2000; Pouyanne et al. 2000; Caamaño et al. 2005; Andrade et al. 2014). A utilização de medicamentos por gestantes e suas possíveis reações adversas sobre o feto passou a ser objeto de grande preocupação após a tragédia da talidomida ocorrida entre 1950 e 1960. O fato ocorrido provocou decisivas mudanças nas atitudes e práticas relativas à prescrição de medicamentos durante a gestação (Newbronner et al. 2017). No que se refere aos idosos, observa-se no Brasil um aumento populacional significativo dessa faixa etária, atrelado ao consumo de medicamentos. Os idosos são quatro vezes mais hospitalizados por reações adversas quando comparados à faixa etária dos indivíduos não idosos, abaixo de 60 anos de idade (Mendes et al. 2008; Cassoni et al. 2014; Carvalho et al. 2017; Oliveira e Corradi 2018). Salienta-se que as reações adversas provenien-

tes do uso de medicamentos representam um aumento significativo nos dias de internação, além de elevar os custos dos tratamentos, sobretudo para pacientes hospitalizados. Dentre os grupos farmacológicos mais citados como causa de admissões hospitalares por reações adversas destacam-se os cardiovasculares, anti-inflamatórios, analgésicos, psicotrópicos, antibióticos, antidiabéticos, antineoplásicos, diuréticos, anticoagulantes e corticosteroide (Botelho et al. 2018). No presente levantamento sistemático os antimicrobianos foram os medicamentos mais abordados. Os agentes antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos em hospitais e representam aproximadamente de 20% a 50% dos gastos com medicamentos (Vlahovic-Palcevski et al. 2000). Além disso, estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos prescritos, sendo considerado como um dos fármacos mais citados em relatos de reações medicamentosas adversas no âmbito hospitalar (Gallelli et al. 2002; Mazzeo et al. 2004).

Cabe ainda destacar que o uso indiscriminado de antimicrobianos tem contribuído para seleção genética de micro-organismos mais nocivos, tornando-os mais resistentes a essas substâncias, o que gera mais um risco para a saúde pública (Usha et al. 2010; Prestinaci et al. 2015). Neste sentido, ao adotar a ecofarmacovigilância em relação a administração de antimicrobianos e de outros medicamentos deve-se incentivar a prescrição e manejo sustentável de fármacos e melhorar a sua coleta quando não são utilizados, tais medidas são fundamentais para reduzir a resistência bacteriana (Wang et al. 2015; Chen et al. 2018) e demais impactos desses compostos no ambiente. No entanto, a ecofarmacovigilância só será adotada quando incorporada na indústria farmacêutica e pela sociedade (Liu et al. 2017). Nesse contexto, destaca-se a necessidade de investir nessa área no Brasil, já que não foram encontrados nesta revisão estudos nacionais da ecofarmacovigilância.

Ainda em relação ao consumo indiscriminado de medicamentos, ficou evidenciado o hábito dos brasileiros de automedicação conforme verificado neste levantamento onde 22,7% dos trabalhos realizados abordavam esse assunto. Estudos revelam que a automedicação geralmente está associada a dificuldade de acesso ao serviço de saúde (Navaes et al. 2010). Os principais problemas relacionados a esse hábito são o desperdício de recurso e aumento da resistência a patógenos, bem como reações adversas (Bennadi 2014). Sendo assim, a implementação de programas de

monitoramento e notificação de eventos adversos consiste em uma importante medida profilática, uma vez que, fornece subsídios aos processos de vigilância e notificação, permite o uso seguro de medicamentos e capacita os profissionais da saúde (Louro *et al.* 2007; Barata-Silva *et al.* 2017). No entanto, apesar dos avanços observados nos últimos anos quanto à farmacovigilância de reações adversas, sobretudo a partir da implantação do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), em 1998, conforme portaria número 802 da ANVISA, ainda se observam carências quanto aos processos de registros, notificações e captações de suspeitas de eventos adversos. Embora, o SAC permita a possibilidade de prescritores e usuários de medicamentos relatarem prováveis eventos adversos, a obrigatoriedade da notificação desses eventos, imposta pela legislação, recai principalmente sobre as indústrias farmacêuticas (Galvão *et al.* 2014; Botelho *et al.* 2018).

Conclusão

No Brasil, apesar dos avanços da legislação farmacoepidemiológica e melhoria gradativa no processo de fiscalização, ainda permanecem carências, quanto ao aporte de uma perspectiva científica, em particular frente à heterogeneidade étnica e socioeconômica de sua população. Tal problemática cria lacunas e afeta a realização de medidas fiscalizadoras eficientes, o que compromete drasticamente a segurança quanto ao desenvolvimento de novos fármacos e, sobretudo eleva a probabilidade de riscos à população usuária, bem como o ambiente. Destaca-se ainda a relevância dos sistemas de notificações governamentais quanto à responsabilidade de compartilhar informações para a população provenientes dos diversos processos de irregularidades farmacológicas constatadas. Entretanto, salienta-se que a eficiência e êxito desse processo dependem não apenas dos órgãos governamentais competentes, mas também de notificações provenientes dos profissionais da saúde, usuários de serviços e empresas fornecedoras. Dessa forma, a implantação de uma visão farmacoepidemiológica sustentável através do estímulo a participação de todos os atores envolvidos nesse processo contribuirá decisivamente para uma melhor compreensão e prevenção de efeitos adversos, além de melhorar o gerenciamento dos diferentes recursos terapêuticos e econômicos do sistema de saúde brasileiro. Além disso, faz se necessário o incentivo para os estudos que contemplem a ecofarmacovigilância no cenário brasileiro e sua perspectiva ambiental.

A partir da realização deste estudo espera-se que os resultados apresentados sirvam como base para o fomento e incentivo para realização de pesquisas científicas no que tange farmacoepidemiologia e suas vertentes, bem como fornecer subsídios para aplicação de políticas mais eficazes de controle e prevenção, de modo a garantir uma melhor eficiência quanto à monitorização da administração de medicamentos.

Referências

Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa É, Filho AIL. 2017. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 20(1):57-69.

Abjaude SA, Melo VSR, Silva NR, Marques LAM, Rascado RR. 2015. Patient safety in drug therapy for mood disorders. *Revista Cubana de Farmácia*. 49(3):483-490.

[ANVISA] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2006. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. *Revista de Saúde Pública*. 40(1):191-192.

[ANVISA] Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011. Resolução n 11 de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha.

[ANVISA] Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC número 11 de 22 de março de 2011. https://bvmsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0011_21_03_2011.html.

Aguiar KDS, Santos JMD, Cambrussi MC, Picolotto S, Carneiro MB. 2018. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein (São Paulo)*. 16(1):1-7.

Alegre P, Bello B, Montanha JA, Schenkel EP. 2002. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 12(2):75-83.

Alvarenga JM, Filho AIL, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Uchoa E. 2007. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults : The Bambuí Health and Aging Study (BHAS) Brazilian

Journal of Psychiatry. 30(1):7–11.

Andrade AM, Ramalho AA, Koifman RJ, Dotto LMG, Cunha MA, Opitz SP. 2014. Fatores associados ao uso de medicamentos na gestação em primigestas no Município de Rio Branco, Acre, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 30(5):1042-1056.

Antoñanzas FV. 2002. Tratamiento de las enfermedades: ¿Una decisión económica? *Revista Economía de la Salud*. 1:7-16.

Aquino EML, Almeida MCC, Menezes GMS, Figueiredo RC, Bensenor IM, Mengue SS, da Fonseca MDJM, Gabrielli L. 2016. Postmenopausal hormone therapy in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): who still uses it? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 25(6):609–617.

Araújo LF, Soeiro AM, FJL, Júnior CVS. 2005. Cardiovascular Events: A Class Effect by COX-2 Inhibitors. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 85(3):222-229.

Areda CA, Bonizio RC, Freitas O. 2011. Pharmacoeconomy: An indispensable tool for the rationalization of health costs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 47(2):231–240.

Baeza FLC, Caldieraro MAK, Pinheiro DO, Fleck MP. 2010. Translation and cross-cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Measure of Parental Style (MOPS) - A self-reported scale - according to the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) recommendations. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 32(2):159–163.

Bahamondes L, Ali M, Monteiro I, Fernandes A. 2017. Contraceptive sales in the setting of the Zika virus epidemic. *Human Reproduction*. 32(1):88-93.
Balbino EE, Dias MF. 2010. Farmacovigilância: Um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 20(6):992–1000.

Baniasadi S, Habibi M, Haghgoo R, Gamishan MK, Dabaghzadeh F, Farasatinasab M, Farsaei S, Kafi H, Karimzadeh I, Kharazmkia A, *et al.* 2014. Increasing the number of adverse drug reactions reporting: the role of clinical pharmacy residents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 13(1):291-297.

Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO, Moreira JC. 2017. Desafios ao controle da qualidade

de medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 25(3):362-370.

Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. 2016. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 24(8):413-426.

Batista AJS, Pepe VLE. 2014. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 19(7):2105–2114.

Beijer HJM, Blaey CJ. 2002. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*. 24:46-84.

Bianchin MD, Blatt CR, Soares AS, Külkamp-Guerreiro IC. 2012. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 17(2):491–498.

Bif BM, Philippi C, Soares A, Guerreiro I. 2014. Diagnóstico da busca de reações adversas a medicamentos nas diferentes fases da pesquisa clínica. *Revista Brasília Médica*. 50(3):234-241.
Bila DM, Dezottl M. 2003. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*. 26(4):523-530.

Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. 2001. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 56:935-941.

Borges APDS, Guidoni CM, Freitas O, Pereira LRL. 2011. Economic evaluation of outpatients with type 2 diabetes mellitus assisted by a pharmaceutical care service. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 55(9):686–691.

Botelho SF, Martins MAP, Reis AMM. 2018. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. *Ciência & Saúde Coletiva*. 23(1):215-228.

Botelho SF, Reis AMM. 2015. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. *Ciência & Saúde Coletiva*. 20(12):3897–3905.

Brandão CMR, Machado GPM, Acurcio FA. 2012.

Análise farmacoeconômica das estratégias de tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 52(6):912-937.

Brick VS, Hossne WS, Hossne RS. 2008 Clinical research on new drugs (Phase I). Profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 23(6):531-535.

Brum LFS, Pereira P, Felicetti LL, Silveira RD. 2011. Prescribed and unprescribed drug use among pregnant patients attended by the Unified Health System in Santa Rosa (State of Rio Grande Do Sul, Brazil). *Ciência & Saúde Coletiva*. 16(5):2435-2442.

Caamaño F, Pedone S, Zuccalà CP, Carbonin P. 2005. Socio demographic factors related to the prevalence of adverse drug reaction at hospital admission in an elderly population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 40(1):45-52.

Cabrera MAS, Dip RM, Furlan MO, Rodrigues SL. 2009. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. *Clinics*. 64(4):273-278.

Campanha AM, Siu ER, Milhorança IA, Viana MC, Wang YP, Andrade LH. 2015. Use of psychotropic medications in São Paulo Metropolitan Area, Brazil: pattern of healthcare provision to general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 24(11):1207-1214.

Capucho HC, Mastroianni PC, Cuffini S. 2008. Farmacovigilância no Brasil: A relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 29(3):277-283.

Carlini ELA, Nappo SA. 2003. The pharmacovigilance of psychoactive medications in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 25(4):200-205.

Carmo TA, Nitrini SMOO. 2004. Drug prescription for pregnant women: a pharmacoepidemiological study. *Cadernos de Saúde Pública*. 20(4):1004-1013.

Carneiro MFG, Guerra JAA, Acurcio FA. 2008. Prescrição, dispensação e regulação do consumo de psicotrópicos anorexígenos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(8):1763-1772.

Carvalho JS, Sena CFA. 2017. Problemas rela-

cionados à manutenção do tratamento medicamentoso em pacientes idosos e as contribuições da atenção farmacêutica. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 5(1):1-23.

Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Seccoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. 2014. Use of potentially inappropriate medication by the elderly in São Paulo, Brazil: SABE Study. *Cadernos de Saúde Pública*. 30(8):1708-1720.

Castro APBM. 2006. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *Jornal de Pediatria*. 82 (5 suppl):166-172.

Cazarim MS, Nunes AA, Pereira LRL. 2017. Cost-consequence analysis of Pharmaceutical Care program for systemic arterial hypertension in the public health system in Brazil. *Braz. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 53(3):e00217.

Cazarim MS, Pereira LRL. 2018. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care for hypertensive patients from the perspective of the public health system in Brazil. *PLoS One*. 13(3):e0193567.

Chen D, Liu S, Zhang M, Li S, Wang J. 2018. Comparison of the occurrence of antibiotic residues in two rural ponds: implication for ecopharmacovigilance. *Environmental monitoring and assessment*. 190(9):539.

Colet CF, Amador TA, Heineck I. 2018. Drug Interactions and Adverse Events in a Cohort of Warfarin Users Attending Public Health Clinics. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 32(2):110-117.

Costa KS, Barros MBDA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. 2011. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 27(4):649-658.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. 2006. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 61(6):515-520.

Cruz MJB, Dourado LFN, Bodevan EC, Andrade RA, Santos DF. 2014. Medication use among children 0-14 years old: Population baseline study. *Jornal de Pediatria*. 90(6):608-615.

Dainesi SM. 2005. Pharmacovigilance : More

- Than Ever, an Overall Responsibility. *Clinics*. 60(4):267–270.
- Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. 2007. Overview about pharmacoconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. *Archives of Clinical Psychiatry*. 34(2):208-212.
- Dixon, T. 2018. *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. 1st edition. Amsterdam: Elsevier Science.
- Domingues CMAS, Teixeira AMS, Carvalho SMD. 2012. National immunization program: Vaccination, compliance and pharmacovigilance. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 54(18):22–27.
- Domingues PHF, Galvão TF, Andrade KRC, Araújo PCS, Toletino M, Pereira MG. 2017. Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(2):319-330.
- Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, Chaves LA, Bertoldi AD, Ross-Degnan D. 2017. Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the 'Farmácia Popular' programme in Brazil. *BMJ Open*. 7:e017308.
- Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. 2018. Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(9):e00069817.
- Faustino CG, Martins MA, Jacob-Filho W. 2011. Potentially inappropriate medication prescribed to elderly outpatients at a general medicine unit. *Enstein*. 9(1):18–23.
- Ferracini FT, Almeida SM, Locatelli J, Petriccione S, Haga CS. 2011. Implementation and progress of clinical pharmacy in the rational use of medicines in large tertiary care hospital. *Einstein*. 9(4):456-60.
- Ferraes AMB, Cordonni JL. 2007. Consórcio de medicamentos no Paraná: análise de cobertura e custos. *Revista de Administração Pública*. 41(3):475–486.
- Ferrari RG, Winkler SM, Oliveira TCRM. 2007. Avaliação microbiológica de alimentos isentos de registro no Ministério da Saúde Microbiological analysis of foods exempt of legal registration procedures. *Semina: Ciências agrárias*. 28(2):241–250.
- Filho AIL, Firmo JOA, Mambrini JVM, Peixoto SV, Junior PRBDS, Andrade BFD, Lima-Costa MF, Arcúcio FDA. 2018. Cost-related underuse of medications in older adults: ELSI-Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 52(2):1-10.
- Filho AIL, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. 2008. Influence of income on the association between cognitive impairment and polypharmacy: Bambuí Project. *Revista de Saúde Pública*. 42(1):89-99.
- Filho JMC, Marcopito LF, Castelo A. 2004. Medication use patterns among elderly people in urban area in Northeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 38(4):557-564.
- Firmino KF, Abreu MHNG, Perin E, Magalhães SMS. 2011. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil Factors associated with benzodiazepine prescription by local health services in Coronel Fabriciano. *Cadernos de Saúde Pública*. 27(6):1223–1232.
- Flores V, Benvegnú L. 2008. Use of medicines by the elderly in Santa Rosa, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(6):1439–1446.
- Fonseca MCM, Araújo GTB, Etto H, Schiola A, Santoni N, Machado M. 2011. Economic evaluation of clodronate and zoledronate in patients diagnosed with metastatic bone disease from the perspective of public and third party payors in Brazil. *Clinical Therapeutics*. 33(11):1769–1780.
- Freitas MST, Romano-Lieber NS. 2007. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 23(1):167–175.
- Galato D, Pereira GB, Valgas C. 2011. Análise de informes publicitários distribuídos em farmácias e drogarias. *Revista de Saúde Pública*. 45(1):212–215.
- Gallelli L, Ferreira G, Colosimo M, Pirritano D, Guadagnino L, Pelaia G, Maselli R, De Sarro GB. 2002. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *Pharmacological Research*. 46(5):395-400.

- Galvão TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. 2014. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 23(5):507-514.
- Gamboa MML, Roesch HRM, Lemos VPA, Rocha BO, Santos-Oliveira R. 2014. Obligations, precautions and pending issues in regulatory development for radiopharmaceuticals in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(2):285-290.
- Gattás VL, Braga PE, Koike ME. 2018. Safety assessment of seasonal trivalent influenza vaccine produced by Instituto Butantan from 2013 to 2017. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 61:1-8.
- Geib LTC, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. 2007. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cadernos de Saúde Pública*. 23(10):2351-2362.
- Gonçalves SA, Melo G, Tokarskic MHL, Barbosa-Brancod A. 2002. Medication directions as a source of technical and scientific information. *Revista de Saúde Pública*. 36(1):33-39.
- Gontijo MDF, Ribeiro AQ, Klein CH, Rozenfeld S, Acurcio FDA. 2012. Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 28(7):1337-1346.
- Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. 2006. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Revista de Saúde Pública*. 40(Suppl):60-69.
- Guimarães HP, Barbosa LM, Laranjeira LN, Avêzum Á. 2007. Medicine based on evidences and hypertension. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 14(4):265-268.
- Heberer, T. 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*. 131(1-2):5-17.
- Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, Talbot J, Taylor D, Sörme P. 2013. Implementing ecopharmacovigilance in practice: challenges and potential opportunities. *Drug Safety*. 36(7):533-546.
- Jahan N, Hossain A, Hossain A, Amran S. 2017. Review on Pharmacovigilance Practice for Safety of Medication System in Bangladesh. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*. 20(1):105-114.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. 2008. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Annals of Pharmacotherapy*. 42(7):1017-1025.
- Leite SN, Vieira M, Veber AP. 2008. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*. 13:793-802.
- Lima EDC, Matos GCD, Vieira JMDL, Gonçalves ICDCR, Cabral LM, Turner MA. 2019. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: crosssectional study. *Jornal de Pediatria*. 95(6):682-688.
- Liu J, Wang J, Hu X. 2017. Knowledge, perceptions, and practice of ecopharmacovigilance among pharmacy professionals in China. *Environmental monitoring and assessment*. 189(11):552.
- Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. 2007. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista de Saúde Pública*. 41(6):1042-1048.
- Lucena RCB. 2015. Articulação entre o Conselho Consultivo da Anvisa e o Conselho Nacional de Saúde: uma análise no período de 2000 a 2010. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 25(2):381-399.
- Lutz BH, Miranda VIA, Bertoldi AD. 2017 Potentially inappropriate medications among older adults in Pelotas, Southern Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 51:52.
- Maigetter K, Pollock AM, Kadam A, Ward K, Weiss M. 2015. Pharmacovigilance in India, Uganda and South Africa with reference to WHO's minimum requirements. *International journal of health policy and management*. 4(5):295-305.
- Maniero HK, Martins AA, Melo AC, Paz LPDS, Schraiber RDB, Galato D. 2018. Uso de medicamentos em crianças de zero a cinco anos de idade residentes no município de tubarão, Santa Catarina. *Revista Paulista de Pediatria*. 36(4):437-444.

Mannesse CK, Derikx FHM, Rideer MAJ, Velde M, Van DCTJM. 2000. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age and Ageing*. 29(1):35-39.

Martins LB, Martins ILF, Silva RM, Almeida FVDS, Scaramello CBV. 2017. Study of Dabigatran Use in a Brazilian Public Hospital Specialized in Cardiology. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 30(4):334-342.

Martins MAF, Galato D. 2018. Irregularidades dos medicamentos comercializados no Brasil: uma análise das notificações e das medidas sanitárias de 2012 a 2017. *Vigilancia Sanitaria em Debate*. 6(4):23-33.

Mastroianni PC, Lucchetta RC. 2011. Regulamentação sanitária de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 32(1):127-132.

Mastroianni PDC, Varallo FR, Barg MS, Noto AR, Galduróz JCF. 2009 Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(1):163-170.

Matos GC, Rozenfeld S, Martins M. 2010. Human albumin use at hospitals in the Metropolitan Region of Rio de Janeiro, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 26(5):981-990.

Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filipelli A, Rossi F. 2004. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacological Research*. 51(3):269-267.

Mazzola PG, Jozala AF, Novaes LCDL, Moriel P, Penna TCV. 2009. Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of disinfectant and/or sterilizing agents. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(2):241-248.

Medhi B, Sewal RK. 2012. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian journal of pharmacology*. 44(5):547-549.

Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. 2006. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 42(4):475-485.

Melo EB, Teixeira JJV, Mânica GCM. 2007. Histórico das tentativas de liberação da venda de medicamentos em estabelecimentos leigos no Brasil

a partir da implantação do Plano Real. *Ciência & Saúde Coletiva*. 12(5):1333-1339.

Mello DR, Oliveira GG, Castanheira LG. 2008. A regulamentação dos medicamentos- evolução e principais avanços. In: *Medicamentos no Brasil: inovação e acesso*. Rio de Janeiro: Editora Fio-cruz. p. 79-103.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. 2002. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill. p. 93-113.

Mendes MCP, Pinheiro RO, Avelar KES, Teixeira JLi, Silva GMS. 2008. Pharmacovigilance history in Brazil. *Revista Brasileira de Farmácia*. 89(3):246-251.

Menolli PVDS, Ivama AM, Cordoni Júnior L. 2009. Caracterización de los servicios farmacéuticos de atención primaria del Sistema Único de Salud en Londrina, Paraná, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 25(3):254-259.

Ministério da Saúde. 1998. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União*.

Monteiro SAMG, Takano OA, Waldman EA. 2010. Surveillance for adverse events after DTwP/Hib vaccination in Brazil: Sensitivity and factors associated with reporting. *Vaccine*. 28(18):3127-3133.

Moreira DDL, Teixeira SS, Monteiro MHD, De-oliveira ACAX, Paumgarten FJR. 2014. Traditional use and safety of herbal medicines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 24(02):248-257.

Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Costa FF, Carmona RDCC, Timenetsky MDCST. 2010. Characterization of rotavirus strains from day care centers: pre- and post-rotavirus vaccine era. *Jornal de Pediatria*. 86(2):155-158.

Moro A, Invernizzi N. 2017. A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*. 24(3):603-622.

Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. 2016. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 9:3.

- Mostofa K MG, Liu C-Q, Vione D, Gao K, Ogawa H. 2013. Sources, factors, mechanisms and possible solutions to pollutants in marine ecosystems. *Environmental Pollution*. 182:461-478.
- Mota DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. 2008. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciência & Saúde Coletiva* 13:589-601.
- Mota PM, Lima ALZ, Coelho E, Paula EMX, Furini AADC. 2010. Estudo sobre a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 31(2):157-163.
- Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. 2018. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(10):e00000218.
- Mota DM, Álvaro V, Kuchenbecker RDS. 2019. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cadernos de Saúde Pública*. 35:e00148818.
- Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. 2004. Reações alérgicas a medicamentos. *Jornal de Pediatria*. 80(4):259-266.
- Nascimento MMG, Ribeiro AQ, Pereira ML, Soares AC, Loyola FAI, Dias-Junior CAC. 2014. Identification of inappropriate prescribing in a Brazilian nursing home using STOPP/START screening tools and the beers' criteria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(4):911-918.
- Navaes JDO, Castro LLCD, Carvalho CMSD. 2010. Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. *Ciência & Saúde Coletiva*. 15 (suppl 1):1751-1762.
- Netto MUQ, Freitas O, Pereira LRL. 2012. Anti-depressivos e Benzodiazepínicos: Estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 33(1):77-81.
- Newbronner E, Vargesson N, Atkin K. 2017. The legacy of thalidomide" - A multidisciplinary meeting held at the University of York, United Kingdom, on September 30, 2016. *Birth Defects Research*. 109(4):296-299.
- Niehues GD, Balan AB, Prá VB, Pellizzaro RS, Silva PRAD, Niehues MD, Costa AP, Schwarzbold ML, Diaz AP. 2017. Trends in the prescription of clozapine in a psychiatric hospital: a 5-year observational study. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 39(3):158-164.
- Nóbrega ODT, Marques AR, Araújo ACG, Karnikowski MGDO, Naves JDOS, Silver LD. 2007. Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 22(2):118-123.
- Oliveira HSB, Corradi MLG. 2018. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Medicina*. 97(2):165-76.
- Oliveira-Paula GH, Pereira F; Paccola MT, Martins-Junior AC, Dalla-Costa EMO. 2014. Potential drug-drug interactions in intensive care units of a hospital in Southern Brazil. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 35(2):21-30.
- Opaleye ES, Noto AR, Sanchez ZVDM, Moura YG, Carlos J, Galduróz F, Carlini EA. 2009. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 31(3): 208-213.
- Osorio-de-Castro CGS, Paumgartten FJR, Silver LD. 2004. O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência & Saúde Coletiva*. 9(4):987-996.
- Ortega MJ, Domínguez-Gil A. 2000. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farmacia Hospitalaria*. 24(4):258-266
- Paumgartten FJR. 2019. A narrativa de que a lenalidomida é clinicamente superior à talidomida, e questões regulatórias e de custo-efetividade. *Ciência & Saúde Coletiva*. 24(10):3783-3792.
- Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, Avellar AM, Silva PS, Romero C, Veloso VG, Mujica-Mota R, Anderson R, Hyde C, *et al.* 2017. Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. *BMC Gastroenterol*. 17(1):119.
- Pereira FSVT, Stephan C, Cordeiro R. 2007. Self-medication in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 83(5):453-458.

- Pereira LRL, Vecchi LUP, Baptista MEC, Carvalho D. 2004. Avaliação da utilização de medicamentos em pacientes idosos por meio de conceitos de farmacoepidemiologia e farmacovigilância. *Ciência & Saúde Coletiva*. 9(2):479–481.
- Pereira PBA, Silva AGC, Percínio Pereira ML, Moraes JT, Sanches C. 2017. A cross-sectional, descriptive study of medication use among persons with a gastrointestinal stoma. *Ostomy Wound Manage*. 63(9):24–31.
- Perini E, Junqueira DRG, Lana LGC, Luz TCB. 2014. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. *Revista de Saúde Pública*. 48(6):873–880.
- Picolotto E, Libardoni LFC, Migott AMB, Geib LTC. 2010. Prevalência e fatores associados com o consumo de substâncias psicoativas por acadêmicos de enfermagem da Universidade de Passo Fundo. *Ciência & Saude Coletiva*. 15(3):645–654.
- Piveta LN, Silva LB, Guidoni CM, Giroto E. 2015. Storage and disposal of medicines by academics from health area from a public university of Paraná. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 36(1):55–66.
- Pontes MA, Tavares NUL, Francisco PMSB, Naves JOS. 2017. Investment of financial resources for the procurement of medicines for primary care in Brazilian municipalities. *Ciência & Saúde Coletiva*. 22(8):2453–2462.
- Pontes Junior DM, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS, Massena EP, Portela MC, Miranda MC, Silva RS. 2008. A definição de medicamentos prioritários para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil: articulação entre a vigilância sanitária e a Política Nacional de Medicamentos. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(9):2081–2090.
- Pouyanne P, Haramburu R, Imbs LL, Begaud B. 2000. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 320(7241):1036.
- Prado MAMB, Francisco PMSB, Barros MBA. 2017. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(4):747–758.
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. 2015. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*. 109(7):309–318.
- Quadra GR, Silva PSA, Paranaíba JR, Josué IIP, Souza H, Costa R, Fernandez M, Vilas-Boas J, Roland F. 2019. Investigation of medicines consumption and disposal in Brazil: A study case in a developing country. *Science of The Total Environment*. 671:505–509.
- Rascati K. 2013. *Essentials of pharmacoeconomics*. 2th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins.
- Reis AMM, Cassiani SHDB. 2011. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 66(1):9–15.
- Reis AMM, Figueras A. 2010. Analysis of the evidence of efficacy and safety of over-the-counter cough medications registered in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 46(1):135–145.
- Ribeiro AQ, Araújo CMD, Acurcio FDA, Magalhães SMS, Chaimowicz F. 2005. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. *Ciência & Saúde Coletiva*. 10(4):1037–1045.
- Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, César CC, Acurcio FDA. 2008. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Revista de Saúde Pública*. 42(4):724–732.
- Rissato MDAR, Romano-Lieber NS, Lieber RR. 2008. Terminology for drug incidents in the hospital context. *Cadernos de Saúde Pública*. 24(9):1965–1975.
- Rodrigues R, Slomp AM, Carneiro MB, Bernardi EAT. 2014. Profile of use of systemic anti-infectives in a cancer hospital. *Revista de Saúde Pública do Paraná*. 15(4):42–52.
- Sampaio OS, Sancho LG, LAGO RF. 2018. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cadernos Saúde Coletiva*. 26(1):15–22.
- Santelli AC, Ribeiro IS, Daher A, Boulos M, Marchesini PB, Santos RLC, Lucena MBF, Magalhães I, León AP, Junger W, *et al.* 2012. Effect of artesunate-mefloquine fixed-dose combination in malaria transmission in amazon basin communities. *Malaria Journal*. 11(1):286.

- Santos AMA, Tejada CAO, Jacinto PA. 2017. Economic determinants of the demand for importation of pharmacochemical and pharmaceutical products. *Cadernos de Saúde Pública*. 33(9):e00087916
- Santos DB, Barreto ML, Coelho HLL. 2009. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. *Revista de Saúde Pública*. 43(5):768–778.
- Santos RM, Sette IMF, Farias BL. 2011. Drug use by elderly inpatients of a philanthropic hospital. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 47(2):391–398.
- Scheinberg MA, Felix PAO, Kos IA, Andrade MA, Azevedo VF. 2018. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. *Einstein*. 16(3):1-6.
- Secoli SR, Padilha KG, Litvoc L, Maeda ST. 2005. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência & Saúde Coletiva*. 10(suppl):287-296.
- Silva ALD, Ribeiro AQ, Klein CH, Acurcio FDA. 2012. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. *Cadernos de Saúde Pública*. 28(6):1033–1045.
- Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. 2014. Economic evaluation of health technologies: checklist for critical analysis of published articles. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 35(3):219–227.
- Silva MRR, Diniz LM, Santos JBR, Reis EA, Mata ARD, Araújo VED, Álvares J, Acurcio FDA. 2018. Uso de medicamentos e fatores associados à polifarmácia em indivíduos com diabetes mellitus em Minas Gerais, Brasil. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*. 23(8):2565–2574.
- Silva YOM, Lima MG. 2017. Incidência de interações por eventos adversos a medicamentos em Minas Gerais. *Scientia Medica*. 27(1):1-6.
- Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. 2008. Farmacovigilância e reações adversas das plantas medicinais e fitoterápicos: Uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 18(4):618–626.
- Soares C, Silva GA. 2013. Use of pharmaceutical care programs records of the Outpatient Information System for the assessment of patient's medication use and adherence. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 21(3):245-252.
- Sopelsa M, Motter FR, Barcellos NT, Leite HM, Paniz VMV. 2017. Pharmacotherapeutic profile of users and expenditure on high-cost drugs in São Leopoldo, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(4):759-770.
- Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Menguê SS, Bertoldi AD, Pizzol TDSD, Tavares NUL, Oliveira MA, Luiza VL, Ramos LR, *et al.* 2018. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 34(4):e00040017.
- Souza AC, Dos Santos AFV, Elias SC, De Castilho SR. 2014. Uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos por varfarina: Um estudo de caso. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 35(3):451–457.
- Spanemberg L, Nogueira EL, Silva CTB, Dargél AA, Menezes FS, Neto AC. 2011. High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. *General Hospital Psychiatry*. 33:45–50.
- Steinke DT. 2018. Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. In: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier. p. 202-214.
- Tatsch FF, Sette H, Vianna D. 2006. Pharmacoeconomics applied to chronic hepatitis C. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 10(1):51–54.
- Toledo LAK, Noblat ACB, Nascimento HFD, Noblat LACB. 2017. Economic evaluation of human albumin use in patients with nephrotic syndrome in four Brazilian public hospitals: pharmacoeconomic study. *Sao Paulo Medical Journal*. 135(2):92-99.
- Tong AYC, Peake BM, Braund R. 2011. Disposal practices for unused medications around the world. *Environment International*. 37(1):292-298.
- Tourinho FSV, Bucarety F, Stephan C, Cordeiro R. 2008. Home medicine chests and their relationship with self-medication in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 84(5):416–422.
- Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. 2006. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência*

& Saúde Coletiva. 11(4):975-986.

Tsuji RLG, Silva GV, Ortega KC, Berwanger O, Mion JD. 2012. An economic evaluation of antihypertensive therapies based on clinical trials. *Clinics*. 67(1):41-48.

Ungari AQ, Pereira LRL, Nunes AA, Peria FM. 2017. Cost-effectiveness analysis of XELOX *versus* XELOX plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer in a public hospital school. *BMC Cancer*. 17(1):691.

Usha PTA, Sabitha J, Nisha AR. 2010. Antimicrobial Drug Resistance - A global concern. *Veterinary World*. 3(3):138-139.

Varallo FR, Capucho HC, Silva Planeta C, Carvalho MP. 2014. Possible adverse drug events leading to hospital admission in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 69(3):163-167.

Velo G, Moretti U. 2010. Ecopharmacovigilance for better health. *Drug Safety*. 33(11):963-968.

Viana OS, Medeiros FPM, Grangeiro-Júnior S, Albuquerque MM, Soares MFLR, Soares-Sobrinho JL, Alves LDS, Rolim L, Silva KERD, Neto PJR. 2011. Development and validation of a HPLC analytical assay method for efavirenz tablets: a medicine for HIV infections. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*. 47(1):97-102.

Vidotti CCF, Castro LLC, Calil SS. 2008. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Revista Panamericana de Salud Pública*. 24(1):36-45.

Vidotti CCF. 2000. A tênue fronteira entre a cura e o malefício. *Revista Pharmacia Brasileira*. 22:36-39.

Visacri MB, Souza CM, Pimentel R, Barbosa CR, Sato CMS, Granja S, Marialva MD, Lima CSP, Mazzola PG, Moriel P. 2014. Pharmacovigilance in oncology: Pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50(2):411-422.

Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. 2000. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 56(1):97-101.

Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. 2011. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Revista de Saúde Pública*. 45(1):173-184.

Wang J, He B, Hu X. 2015. Human-use antibacterial residues in the natural environment of China: implication for ecopharmacovigilance. *Environmental monitoring and assessment*. 187(6):331.

[WHO]. World Health Organization. 2002. The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. [Internet]. World Health Organization. [citado em 10 de junho de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>

[WHO]. World Health Organization. 2006. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. [Internet]. World Health Organization. [citado em 22 de junho de 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>

Botulismo del lactante en Argentina. Trabajo multicéntrico Infant botulism in Argentina. Multicentric work

Vanella, Elida¹; Fernández, Rafael²; Sartori, Omar¹; De Jong, Laura²; Piovano, Maria¹; Dávila, Elizabeth¹; Mosciaro, Marta¹; Pereyra, Beatriz¹; Farace Maria³; Cuervo, Paula²; Caballero, Patricia²; Saracco, Sergio⁴; Equipo Multicéntrico⁵

¹Hospital de Niños Dr. Humberto Notti, Ministerio de Salud Mendoza; ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo; ³ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud Nación; ⁴Departamento Toxicología, Ministerio de Salud Mendoza
Equipo multicéntrico⁵: Bahía Blanca (Buenos Aires): Fabris, J; Palacio, K; Echegoyen, M; Peluffo, G; G. San Rafael (Mendoza): Bustos, N; Giaroli, G. Neuquén: Allende, D; Poidomani, A; Kaltenbach, G; Laffaye, F; Tomassone, R; Polischuk, M. Bariloche (Río Negro): Vallejo, M. San Juan: Ponce, J. La Pampa: Pérez, S; Moyano, M. Tucumán: Botta, P; Marcos, L. San Luis: Pujales, G. Jujuy: Aden, F. Salta: Méndez, G. Río Negro: Regliner, S. Buenos Aires: Caprotta, G; Fortini, Y; Vega, C; Landry, L; Zuazaga, M; Gallagher, R; Meregalli, C. Río Cuarto (Córdoba): Nieves, G.

*elidacuetos@gmail.com

Recibido: 5 de junio de 2022.

Aceptado: 30 de agosto de 2022.

Editores: Adolfo Rafael de Roodt y Laura Cecilia Lanari

Resumen. El botulismo del lactante (BL), es la forma más frecuente del botulismo humano en la actualidad, es una enfermedad "rara" o "huérfana" ya que afecta a menos del 0,05 % de la población. El objetivo del presente trabajo es determinar la Incidencia del BL en la Argentina, evaluar el diagnóstico y tratamiento realizado, comparar la evolución y las secuelas al alta en pacientes con y sin tratamiento específico y, considerar las características climáticas (precipitaciones y vientos) y los estudios de muestras de suelos de las provincias con mayor cantidad de casos de BL. Presentamos un estudio multicéntrico, de cohorte (longitudinal) observacional, retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacientes con BL, que ingresaron a Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos con asistencia respiratoria mecánica, desde el 1 de enero de 2010 hasta 31 de diciembre de 2013. Se consideró: edad, sexo, días previos al ingreso hasta diagnóstico por laboratorio, total internación en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos con asistencia respiratoria mecánica, alimentación por sonda nasogástrica, tratamiento y secuelas. En Argentina entre 2010 al 2013 se registraron 216 casos de BL. En este trabajo se analizaron 79 pacientes provenientes de 11 provincias, que ingresaron a Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. La edad promedio de los pacientes ingresados fue de 4 meses, de los cuales 90% recibía alimentación materna. Dieciocho pacientes de seis provincias recibieron antitoxina botulínica equina. El promedio de días de enfermedad previos al ingreso fue de 2 días en los pacientes que recibieron tratamiento con antitoxina botulínica equina y 4 días en los pacientes no tratados. Diagnóstico de laboratorio (Toxina A y *Clostridium botulinum*) a los 5 días en los tratados con antitoxina botulínica equina, y a los 11,5 en los no tratados. En los pacientes tratados con antitoxina botulínica equina, el promedio de días de internación fue de 30 *versus* 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El promedio días en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos de los pacientes tratados fue de 20 *versus* 54 días en los no tratados ($p=0,0001$). Los días de asistencia respiratoria mecánica en los tratados fue de 16 *versus* 43 días en los no tratados ($p=0,0001$) y los tratados requirieron 29 días de alimentación por sonda nasogástrica *versus* 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El 40% de los pacientes tratados presentaron neumonía asociada a respirador *versus* el 56% de los no tratados ($p=0,0038$), sepsis el 11% *versus* el 34% ($p=0,005$) y secuelas al alta 6% *versus* 64% ($p=0,0001$), respectivamente. En zonas con mayor número de casos, se observó una alta frecuencia de esporas en los suelos, asociado a clima seco y ventoso. Los resultados sugieren que el tratamiento precoz con antitoxina botulínica equina es una alternativa hasta disponer de inmunoglobulina botulínica humana. Los climas secos y ventosos favorecen la enfermedad.

Palabras clave: Botulismo del lactante; Diagnóstico; Tratamiento; Antitoxina Botulínica Equina; Clima.

Abstract

Infant botulism (BL), the most common form of human botulism today, is a "rare" or "orphan" disease as it affects less than 0.05% of the population. The objective of this work is to determine the incidence of BL in Argentina. Evaluate the diagnosis and treatment performed. To compare evolution and sequelae at discharge in patients with and without specific treatment. Consider the climatic characteristics (precipitations and winds) and the studies of soil samples from the provinces with the highest number of BL cases. We present a retrospective, observational, multicenter, cohort (longitudinal) study analyzing the medical records of patients with BL, who were admitted to Pediatric Intensive Care Units with mechanical ventilation, from January 1, 2010 to December 31, 2013.

The following were considered: age, sex, days prior to admission, until laboratory diagnosis, Pediatric Intensive Care Units, mechanical respiratory assistance, average hospital days, nasogastric tube feeding, treatment and sequelae. In the country, 216 cases of BL were registered between 2010 and 2013. We analyzed 79 who were admitted to Pediatric Intensive Care Units from 11 provinces. Average age 4 months. Maternal nutrition 90%. Eighteen patients (6 provinces) received equine botulinum antitoxin. Mean days of illness prior to admission: 2 in those treated with equine botulinum antitoxin and 4 in those not treated. Laboratory diagnosis (Toxin A and *Clostridium botulinum*) at 5 days in treated with equine botulinum antitoxin, at 11.5 in untreated. Patients with equine botulinum antitoxin average hospital days 30 vs 70 in untreated patients ($p=0.0001$). Mean Pediatric Intensive Care Unit days 20 vs 54 ($p=0.0001$) of mechanical respiratory assistance 16 vs 43 ($p=0.0001$) and nasogastric tube feeding 29 vs 70 ($p=0.0001$). Those treated presented ventilator-associated pneumonia 40% vs 56% ($p=0.0038$) and sepsis 11% vs 34% ($p=0.005$). Sequelae at discharge 6% vs 64% ($p=0.0001$) in those not treated. In areas with a higher number of cases, high frequency of spores in soils, dry and windy weather. The results suggest that early treatment with equine botulinum antitoxin is an alternative until human botulinum immunoglobulin is available. The dry and windy climates favor the disease.

Keywords: Infant Botulism; Diagnosis; Treatment; Equine Botulinum Antitoxin; Climate.

Introducción

El botulismo del lactante (BL) es la forma más frecuente de botulismo humano en la actualidad, está dentro del grupo de enfermedades “raras” o “huérfanas” ya que afecta a menos de 5 de cada 10.000 individuos, es decir, a menos del 0,05 % de la población. (Ministerio Salud de la Provincia de Buenos Aires 2015).

El BL es una toxiinfección que afecta a niños menores de un año. Es producida por la germinación, colonización y toxinogénesis de clostridios productores de neurotoxina botulínica en el intestino de los lactantes.

El principal agente productor es *Clostridium* (*C.*) *botulinum*, bacteria formadora de esporas. El suelo, su hábitat natural, es el principal reservorio y fuente de contaminación. Las esporas pueden encontrarse también en el polvo ambiental, en la ropa de cama, en la ropa de vestir, en la miel de abeja, de caña y en algunas hierbas medicinales (Arnon *et al.* 1979; Hauschild *et al.* 1988; Nevas *et al.* 2005; Bianco *et al.* 2008, 2009; Wojtacka *et al.* 2017).

Clínicamente se manifiesta como una parálisis flácida, simétrica y descendente, con déficit de los pares craneales, caracterizada por una fascie inexpresiva, con ptosis palpebral y oftalmoplejía (Spika *et al.* 1989; Midura 1996; Arnon 2004).

En el 95% de los casos de BL el primer síntoma es la constipación, que puede no ser suficientemente valorada por los padres.

Podemos describir como triada orientadora: la hipotonía, la constipación y el reflejo fotomotor lento o perezoso (Lentini *et al.* 1984). *Tabla 1.*

Las toxinas botulínicas identificadas hasta la fecha son las correspondientes a los grupos serológicos A, B y E (las más relacionadas con enfermedad humana) y las toxinas C, D, F y G (Suen *et al.* 1988; Acha y Szyfres 2001). Si bien *C. botulinum*

es el agente más frecuente, se han identificado casos producidos por otras especies, como *C. baratii* y *C. butyricum* (productores de neurotoxina F y E respectivamente) (Aureli *et al.* 1986; Acha y Szyfres 2011; Barash *et al.* 2005, Abe *et al.* 2008; Al-Sayyed 2009; Rao *et al.* 2021).

La enfermedad producida por toxina tipo A se ha relacionado con manifestaciones más graves que por los tipos B, E y F (Hall *et al.* 1985; Arnon 2004). La confirmación diagnóstica se realiza demostrando la presencia de toxina botulínica en contenido intestinal y/o en suero sanguíneo, y/o la presencia de *C. botulinum* en contenido intestinal, de los niños infectados (Arnon 2004)

El electromiograma (EMG) ayuda al diagnóstico. El signo característico en caso de intoxicación, es un incremento progresivo de los potenciales provocados con una estimulación nerviosa de alta frecuencia (20 a 50 Hz). Además, se observa un perfil característico de potenciales de acción motora francamente abundantes, de baja amplitud y breves. Un estudio inicial normal, no excluye el diagnóstico de BL (Ministerio de Salud 2012; Bernardor 2018; Rao *et al.* 2021).

El curso de la enfermedad es variable, puede manifestarse como una parálisis fulminante, semejante al Síndrome de Muerte Súbita Infantil (SMSI) o instalarse progresivamente. Los cuadros leves presentan pocos días de letargo, constipación y alimentación dificultosa, y no siendo siempre diagnosticados. Los casos moderados y graves deben ser hospitalizados, necesitando éstos últimos asistencia respiratoria mecánica (ARM) (Arnon 2004). Hasta 2006, todos los continentes habitados, excepto África, habían informado casos de botulismo del lactante. Casi todos los pacientes de América del Sur procedieron de nuestro país (Argentina: 366, Chile: 3, Venezuela: 1). Argentina es el segundo país en el mundo en incidencia de esta

enfermedad, después de EE.UU. (2.419 casos) (Ministerio de Salud 2012).

Los primeros casos fueron registrados en EE.UU. en el año 1976, en que se reconoció como una toxiinfección, distinta de la clásica forma de intoxicación alimentaria. Los dos primeros casos reportados en Argentina datan del año 1982, casi simultáneamente en Mendoza y Buenos Aires (Lentini *et al.* 1984; Gianantonio *et al.* 1984; Long 1985).

En el año 1999 esta enfermedad se incorporó en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) como evento de notificación obligatoria inmediata. En los últimos años, se notificó al SNVS un promedio de 1 caso por semana, datos que probablemente sean menores a los reales. Esto sería, debido a muchas veces a la falta de sospecha de la enfermedad y al sub-registro por casos de muerte súbita, ya que en nuestro país no se investiga de rutina la presencia de *C. botulinum* en estos casos.

En Argentina, entre 1982 y 2013 se han notificado un total de 763 casos de BL. Las provincias con mayor número de casos fueron: Buenos Aires (223), Mendoza (171), Neuquén (69), Río Negro (51), San Luis (48) y Córdoba (47).

El BL es una enfermedad infrecuente, que requiere de un alto índice de sospecha para su correcto diagnóstico (Koepke *et al.* 2008).

Si bien existe una antitoxina constituida por inmunoglobulinas humanas específicas (BabyBIG®) para su tratamiento, para muchos países es inaccesible debido a su elevado costo (US\$ ≈45.000 por tratamiento) (Long 2007; California Department of Public Health 2009).

Presentamos un estudio multicéntrico, de cohorte (longitudinal) observacional, retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacientes internados con diagnóstico de BL en 11 provincias de Argentina durante el período 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de Hospitales de Buenos Aires, Córdoba, Jujuy, La Pampa, Mendoza, Río Negro, Neuquén, Salta, San Juan, San Luis y Tucumán. La confirmación del diagnóstico se realizó a través del Laboratorio de Botulismo del Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Mendoza) y/o del Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS - "Dr. Carlos G. Malbrán".

Como factor de riesgo se analizaron las características climáticas (precipitaciones y vientos)

y prevalencia de *C. botulinum* en muestras de suelos de todas las provincias que participaron del estudio.

Materiales y métodos

Metodología

Se analizaron las historias clínicas de pacientes con BL que ingresaron a UCIP, con ARM (asistencia respiratoria mecánica), con menos de siete días de evolución de la enfermedad, confirmada por laboratorio, desde 1 de enero de 2010 hasta 31 de diciembre de 2013.

Para la recolección de datos de las Historias Clínicas de los hospitales, se utilizó el mismo instrumento por parte de todos los investigadores. Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de anonimización.

Se consideraron para su análisis: edad, sexo, días de evolución previos al ingreso y el tiempo transcurrido hasta obtener el diagnóstico de laboratorio. Se evaluaron los días de permanencia en UCIP, días de ARM, días totales de internación y alimentación por sonda nasogástrica (SNG), en los pacientes que recibieron tratamiento específico con antitoxina botulínica equina (a-TBEq) respecto de los no tratados. Del mismo modo se consideraron las complicaciones y secuelas al alta.

Para el análisis de los datos los pacientes se separaron en dos grupos: los que recibieron o no recibieron tratamiento con a-TBEq. Ambos grupos recibieron igual tratamiento de sostén (de acuerdo a Tseng-Ong y Mitchell 2007): rehidratación y compensación hemodinámica, alimentación enteral por SNG (sonda nasogástrica) y/o parenteral, kinesioterapia, asistencia respiratoria mecánica, enemas evacuantes, inotrópicos, hemoderivados y antibióticos (cuando fueron necesarios por clínica o laboratorio).

Antitoxina:

La a-TBEq empleada fue bivalente (AB) elaborada por el Laboratorio Central de Salud Pública - Instituto Biológico "Dr. Tomás Perón" Provincia de Buenos Aires.

Previo a la administración de a-TBEq, por tratar de suero heterólogo se realizó previamente prueba de sensibilidad y desensibilización (Ministerio de Salud 2012). La dosis de a-TBEq fue de 500 UI/kg de peso corporal, administrada por vía endovenosa, diluida 1/10 en solución fisiológica. La a-TBEq se administra a los pacientes en dosis única (Vanella *et al.* 2011).

Diagnóstico de laboratorio

La confirmación del diagnóstico por laboratorio se realizó en el Laboratorio de Botulismo del Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo para todos los pacientes de Mendoza y San Juan, 3 de Córdoba y 1 de Tucumán; el resto de los pacientes fueron diagnosticados por el Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS “Carlos G. Malbrán”. Se realizaron los siguientes estudios:

- En materia fecal (obtenida por defecación o mediante enema salina evacuante): presencia de neurotoxina botulínica (NTBo) realizando el bioensayo en ratones (gold standard) y cultivo de *C. botulinum* por siembra en medio Medio Tarozzi. Las muestras fueron incubadas 4 días en anaerobiosis a 35°C para la posterior identificación de NTBo en el sobrenadante. La tipificación serológica de las NTBo se realizó por pruebas de neutralización con antitoxinas específicas poli y monovalentes (Área Microbiología. Dto. Patología. FCM, UNCuyo).

- En sangre: NTBo en suero sanguíneo por bioensayo en ratones (Área Microbiología. Dto. Patología. FCM, UNCuyo).

Aunque algunas muestras de suero pueden arrojar falsos negativos (~50%) debido a la presencia intermitente de toxina en sangre, y/o en nivel insuficiente para su detección es importante su estudio (Ministerio de Salud 2012).

Evaluación de características climáticas

Para evaluar las características climáticas se consideraron:

- Datos publicados por el Servicio Meteorológico Nacional-Argentina, con el fin de conocer características ambientales de precipitaciones, temperatura y vientos. (<https://www.smn.gob.ar/estadisticas>).

- Estudios de suelos realizados por el Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (Ministerio de Salud 2016).

Estadísticos:

El análisis estadístico fue realizado con Statistix 7.0; Analytical Software, Tallahassee, FL. Las diferencias estadísticas fueron evaluadas con el test Mann-Whitney, con un nivel de significación $p \leq 0,05$.

Resultados

En el periodo estudiado en el país se registraron 216 casos de BL. Se analizaron 79 historias clí-

nicas de pacientes que ingresaron a UCIP con ARM con menos de siete días de evolución de la enfermedad.

Se excluyeron los pacientes que no cumplían con estos requisitos como es el caso de Jujuy.

Se separó a los pacientes procedentes de Bahía Blanca, del resto de los provenientes de Buenos Aires, a fin de resaltar la cantidad de casos de BL que se presentaron en esa ciudad. *Tabla 2*.

De los 79 pacientes con ARM, 18 (de 6 provincias) recibieron antitoxina botulínica equina (a-TBEq) antes de los siete días del inicio de los síntomas neurológicos. *Figura 1*.

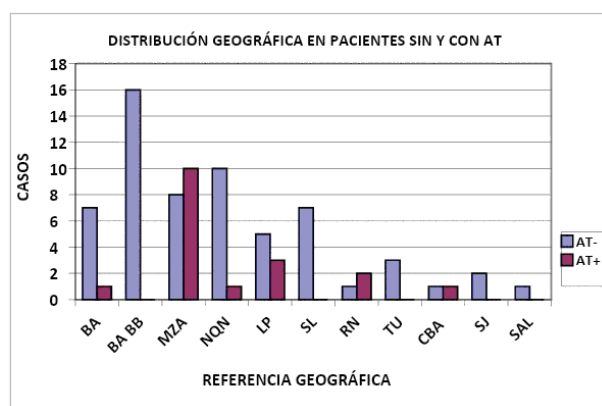


Figura 1. Pacientes por provincia con tratamiento con antitoxina botulínica equina (AT+) y sin tratamiento (AT-). Bahía Blanca separado del resto de Buenos Aires.

La edad promedio de los pacientes que ingresaron a UTIP con ARM fue 4 meses, 61% fueron varones y el 90% recibía alimentación materna. El promedio de días de enfermedad previos al ingreso fue 2 días en los pacientes tratados con a-TBEq y 4 días en los no tratados.

El diagnóstico de laboratorio se obtuvo a los 5 días del inicio de los síntomas neurológicos en los pacientes que recibieron a-TBEq, y a los 11,5 en los no tratados. En todas las muestras se identificó Toxina A de *C. botulinum*.

Se realizó EMG a 11 pacientes siendo los resultados compatibles con BL, 3 de estos recibieron a-TBEq.

Los pacientes tratados con a-TBEq tuvieron en promedio 30 días de internación frente 70 días en los no tratados ($p=0,0001$). El promedio de días de internación en UCIP fue de 20 días para los que recibieron tratamiento con a-TBEq y de 54 días ($p=0,0001$) en los no tratados. El promedio de días con ARM fue de 16 versus 43 ($p=0,0001$) y el promedio de días de alimentación por SNG

de 29 versus 70, en los tratados con a-TBEq y no tratados respectivamente ($p=0,0001$). *Figura 2*.

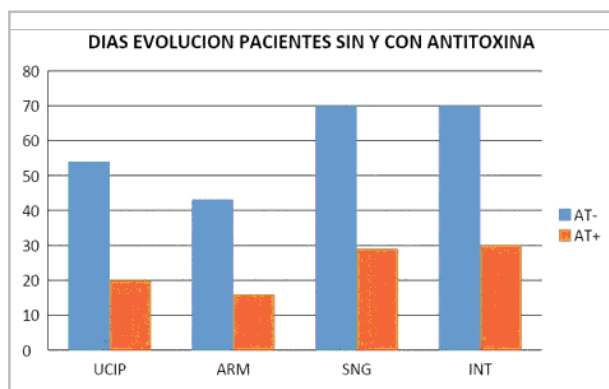


Figura 2. UCIP (días Terapia Pediátrica)- ARM (asistencia respiratoria mecánica) SNG (alimentación sonda nasogástrica) – INT (días totales de internación)- pacientes sin tratamiento con antitoxina botulínica (AT-) o con tratamiento (AT+)

Los pacientes tratados con a-TBEq presentaron neumonía asociada a respirador en el 40% de los casos y sepsis en el 11%. Al alta, 6% de los pacientes prestó secuelas (hipotonía leve). Los pacientes no tratados presentaron neumonía asociada a respirador en el 56 % de los casos ($p=0,0038$) y sepsis en el 34% ($p=0,005$). En el alta hospitalaria, 64% de los pacientes presentó (hipotonía marcada, estrabismo y estenosis laríngea ($p=0,0001$). *Figura 3A* y *Tabla 3B*.

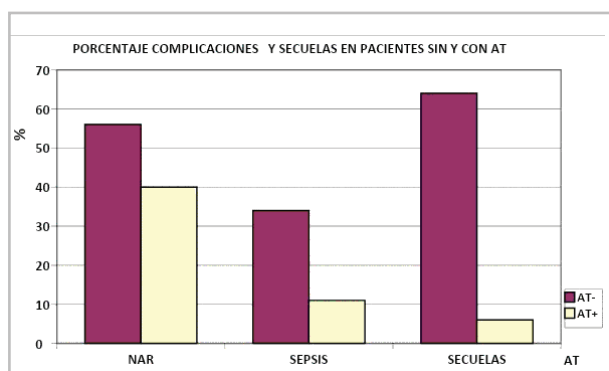


Figura 3. Porcentaje de complicaciones: NAR (neumonía asociada a respirador)-SEPSIS y SECUELAS al alta en pacientes sin (At-) y con (AT+) tratamiento con antitoxina botulínica

Tabla 1.

Triada de orientación diagnóstica
Hipotonía
Constipación
Reflejo fotomotor lento

Tabla 2. Pacientes por provincia sin y con tratamiento con antitoxina botulínica.

PROVINCIA	AT-	AT+	TOTAL
BUENOS AIRES (BA)	7	1	8
BAHIA BLANCA (BA BB)	16	0	16
MENDOZA (MZA)	8	10	18
NEUQUÉN(NQN)	10	1	11
LA PAMPA (LP)	5	3	8
SAN LUIS (SL)	7	0	7
RIO NEGRO (RN)	1	2	3
TUCUMÁN (TU)	3	0	3
CÓRDOBA (CBA)	1	1	2
SAN JUAN (SJ)	2	0	2
SALTA (SAL)	1	0	1
TOTAL	61	18	79

Tabla 3. Pacientes tratados y sin tratar con a-TBEq.

Variable	Tratados con a-TBEq		Sin tratar con a-TBEq		Valor de P
	Media (días)	Rango (días)	Media (días)	Rango (días)	
Nº Pacientes	18		61		NC
Días previos ingreso	2		4		
Días de Laboratorio	5		11,5		
Días de ARM (3 a 25)	16	(4 a 163)	43		$p=0,0001$
Días de UTI (5 a 36)	20	(10 a 167)	54		$p=0,0001$
Días internación (12 a 110)	30	(16 a 275)	67		$p=0,0001$
Días SNG (12 a 56)	29	(14 a 264)	70		$p=0,0001$
Neumonía respirador (media %)	40		56		$p=0,0038$
Sepsis (media %)	11		34		$p=0,005$

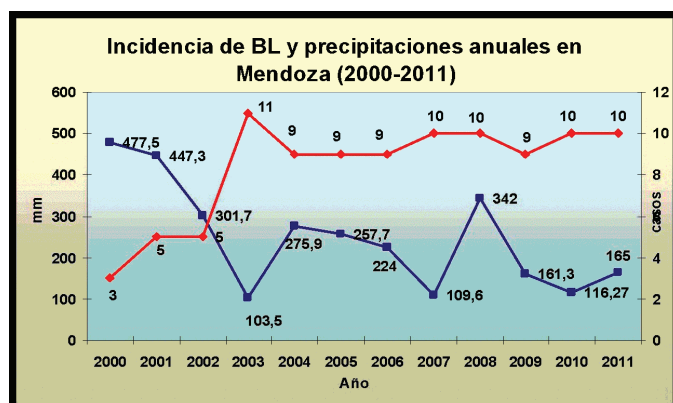


Figura 4. Relación entre el nº de casos de BL por año y las precipitaciones anuales en la provincia de Mendoza entre 2000 y 2011.

Por su gran extensión y diversidad de relieve, la Argentina tiene un clima muy variado: cálido, templado, árido y frío. El promedio anual de precipitaciones varía entre 1.200 mm en el Este y Noreste hasta menos de 100 mm en la cordillera. Las regiones Patagónica, Cuyo, Noroeste y Sierras Pampeanas están insertas en la diagonal árida y semiárida de Argentina, con clima seco y suelos áridos.

El estudio de presencia de esporas de *C. botulinum* en suelos de Argentina reveló un 23,5% (472/2009) de muestras positivas. Las zonas áridas, presentaron un mayor hallazgo (29,5%, 265/899) respecto a muestras del resto del país (18,6%: 207/1.110) ($p < 0,05$).

La transmisión del BL se produciría principalmente por deglución de esporas de *C. botulinum* a partir de su reservorio natural, el suelo. Las esporas son vehiculizadas en el aire como bioaerosoles, depositándose como polvo contaminante en el entorno del niño y la madre.

Relacionando presencia de esporas en suelos y frecuencia de BL por provincia, se observó que en provincias como Tucumán, que tiene alto porcentaje de positividad no hay muchos registros, probablemente debido a las características climáticas, microclimas variados y precipitaciones que pueden alcanzar los 1.800 mm/anuales en zonas elevadas y 600 mm/anuales en el llano oriental (Servicio Meteorológico Nacional Argentina 2022). En contraste por ejemplo con San Juan, provincia con clima seco árido, con precipitaciones que no superan los 200 mm anuales en los meses de verano y que sufre de los vientos del norte y del viento zonda (Servicio Meteorológico Nacional Argentina 2022). Esta provincia tiene baja positividad en suelo, sin embargo, los registros de BL

son más frecuentes, tal vez por la aridez de la zona y los vientos.

Discusión

El BL es una enfermedad neurológica grave que con frecuencia requiere hospitalización en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica (Spika *et al.* 1989; Arnon 2004; Vanella *et al.* 2011)

Es considerada una enfermedad rara o huérfana, y no contaba con tratamiento pediátrico disponible, hasta octubre de 2003 con la aprobación de BabyBIG® por la Food and Drugs Administration (FDA) de EE.UU. Como enfermedad rara requiere esfuerzos especiales unificados para poder asistirlos. Los medicamentos huérfanos (“orphan drugs”) son aquellos no desarrollados ampliamente por la industria farmacéutica por razones financieras, ya que están destinados a un reducido grupo de pacientes, y que, sin embargo responden a necesidades de Salud Pública (Arnon *et al.* 2006; Arnon 2007; California Department of Public Health 2009).

Arnon y sus colaboradores demostraron que el tratamiento del BL con BabyBIG® es seguro y eficaz, logrando la reducción de la severidad y la duración de la enfermedad, así como el costo de la hospitalización (Underwood *et al.* 2008; Payne *et al.* 2018).

Sin embargo, muchos países, entre ellos Argentina, no pueden asumir el costo de la BabyBIG®. Por estas razones, el uso de a-TBEq es una alternativa para el tratamiento específico de BL mientras no esté disponible una inmunoglobulina botulínica humana (Fox *et al.* 2005; Vanella *et al.* 2011; Griese *et al.* 2017).

Estudios retrospectivos y observacionales demostraron que la administración temprana de a-TBEq a pacientes adultos con intoxicación alimentaria y botulismo por heridas se asoció con mejores resultados. Menos del 2% de los adultos con botulismo por alimentos tuvo reacciones adversas cuando fueron tratados con los dos viales de a-TBEq. La administración de antitoxina equina a niños con botulismo del lactante redujo la mortalidad en un 76% y los eventos adversos asociados con la administración de antitoxina fueron poco frecuentes y en su mayoría menores (Griese *et al.* 2017; Rao *et al.* 2021)

La eficacia de a-TBEq para el tratamiento del BL nunca se ha evaluado en un ensayo controlado. Recientemente, en los Estados Unidos, un paciente con BL causado por *C. baratii*, productor de neurotoxina tipo F, fue tratado con a-TBEq heptavalente (A-B-C-D-E-F-G), sin que ningún

efecto adverso a la a-TBEq fuera informado en este paciente (Al-Sayyed 2009).

En un estudio observacional realizado en Mendoza (1993- 2007), se vio que en 31 pacientes tratados precozmente con a-TBEq, dentro de los 5 días desde la aparición de los síntomas neurológicos, la severidad de la enfermedad disminuyó, así como la estancia media hospitalaria, la permanencia en UTIP y el requerimiento de ARM, al igual que el requerimiento de alimentación por SNG, respecto a los pacientes que no recibieron este tratamiento específico.

El tratamiento con a-TBEq no mostró efectos adversos (Vanella *et al.* 2011).

Sin embargo, es importante señalar, que unos pocos pacientes tratados con BabyBIG® experimentaron un transitorio rubor (como erupción

eritematosa), tal vez relacionado con la inmunoglobulina humana (Arnon *et al.* 2006).

El tratamiento específico del BL se debe iniciar tan pronto como sea posible.

En los casos aquí presentados, la sospecha clínica temprana, la confirmación preliminar (dentro de las 48 h) por el laboratorio y disponibilidad de a-TBEq en el Hospital, hicieron posible el tratamiento específico dentro de los 7 días siguientes al inicio de los síntomas.

Se presenta el algoritmo consensuado por el Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo y el Servicio Bacteriología Sanitaria del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". *Figura 5 y Tablas 5 y 6.*

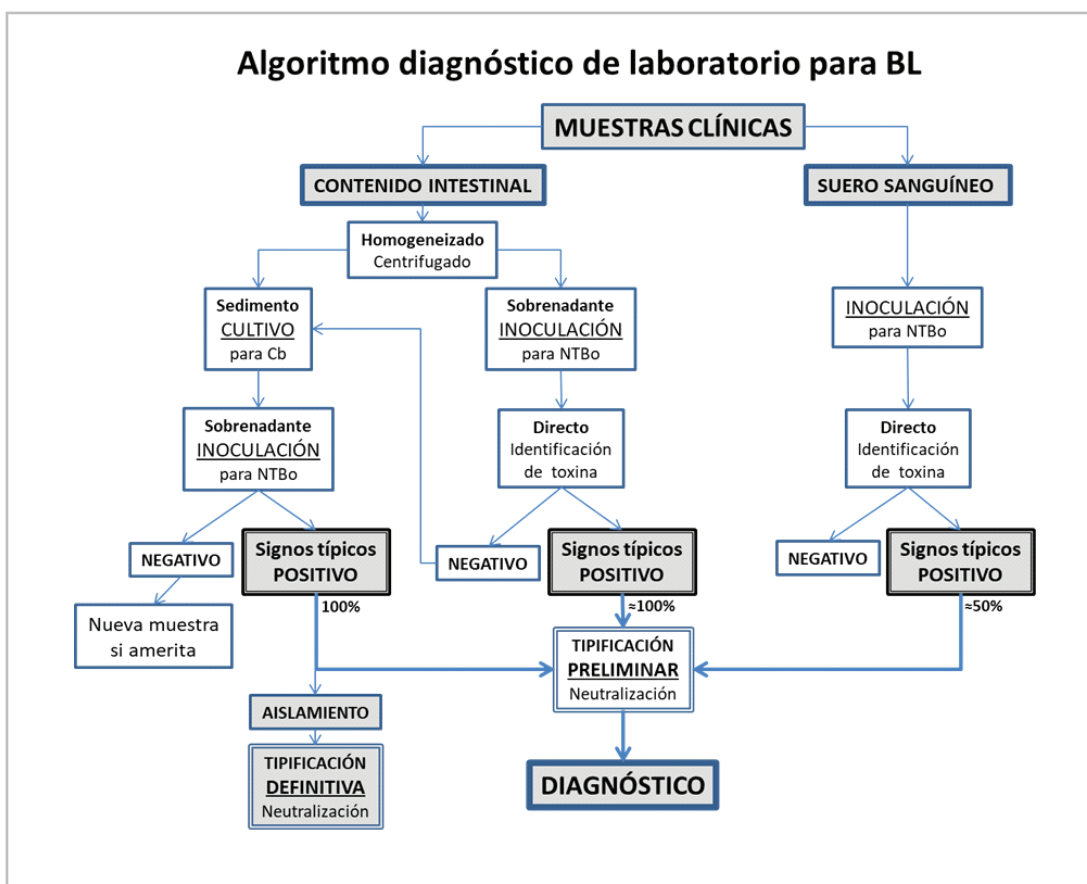


Figura 5. Algoritmo consensuado Área de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo y Servicio Bacteriología Sanitaria. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS -"Dr. Carlos G. Malbrán".

Tabla 4. Frecuencia de esporas de *C. botulinum* en suelos de las provincias argentinas que participan del estudio multicéntrico

Provincia	Tierras			Frecuencia (%)
	Positivas	Negativas	Total	
Salta	19	17	36	52,8
Tucumán	19	14	33	57,6
San Juan	4	22	26	15,4
Mendoza	174	182	356	48,8
San Luis	62	117	179	34,6
Córdoba	28	43	71	39,4
Buenos Aires	4	35	39	10
La Pampa	54	39	93	58,1
Neuquén	21	56	77	27,3
Río Negro	37	174	211	17,5

Tabla 5.

- El Laboratorio de Botulismo cumple **guardia pasiva rotativa permanente**, las 24 horas del día durante todo el año.
- Recibidos los materiales clínicos, son **procesados a la brevedad**, incluso en días no laborables.
- **INVESTIGACIÓN DIRECTA de NTBo**, en suero sanguíneo y contenido intestinal:

Tabla 6.

- En **suero sanguíneo**: un resultado negativo no es definitorio, ya que es **POSITIVO sólo en 50-60%** de los casos.
- En **contenido intestinal**: el resultado es **POSITIVO en ≈100%** de los casos, y generalmente el nivel de toxina es suficiente como para disponer del **resultado entre 4 a 12-48h** de inoculados los animales para el bioensayo en ratones, pudiendo, incluso, dar un resultado de **TIPIFICACIÓN PRELIMINAR** por prueba de neutralización.
- El resultado de los **CULTIVOS para *C. botulinum*** en medios líquidos de enriquecimiento y toxinogénesis, es **POSITIVO en el 100%** de los casos, y se puede disponer del **resultado entre las 72 h y 4-5 días**, también con un resultado de **TIPIFICACIÓN PRELIMINAR**.
- **TIPIFICACIÓN DEFINITIVA**: con cepa aislada y alto nivel de toxina. Generalmente se puede disponer del **resultado entre los 10 a 12 días** de iniciado los exámenes.
- Un resultado **POSITIVO** en cualquiera de las etapas, se comunica de inmediato a la institución que envió la muestra, primero por TE y luego adjunto a un e-mail.
- Envío de **NUEVA MUESTRA**. Sólo cuando el caso lo amerita:
- - primera muestra escasa (no representativa para seguridad en el resultado)
- - alta sospecha clínica.

Se debe planificar, para los hospitales con dificultad para obtener el diagnóstico antes de los 5 días, optimizar los tiempos de recolección, el envío de muestras y la obtención del resultado de la tipificación preliminar para realizar el tratamiento específico con antitoxina.

En la última década, se ha logrado un progreso significativo en las tecnologías de detección de neurotoxina botulínica, pero ninguna ha reemplazado completamente el ensayo de letalidad en ratones, el estándar de oro actual (Dorner *et al.* 2013; Singh *et al.* 2013; Thirunavukkarasu *et al.* 2018). Se están investigando nuevos métodos diagnósticos "*in vitro*" de mayor sensibilidad y especificidad que lleve a prescindir del uso de animales, pero aún no se encuentran validados por la FDA. Estos serían más rápidos pero aún no están disponibles (Hill 2010; Rao *et al.* 2021). Recientemente, los nuevos avances en robótica y la disponibilidad de nuevos reactivos han permitido el desarrollo de métodos para el análisis rápido de toxinas. Estas tecnologías, aunque prometedoras, necesitan aún un mayor refinamiento (Dorner *et al.* 2013; Singh *et al.* 2013; Thirunavukkarasu y Jonhson 2018, Kalba 2020; Rao *et al.* 2021).

Sería importante verificar la sensibilidad y especificidad de otro estudio diagnóstico como el EMG (Bernardor 2018; Rao *et al.* 2021).

A pesar de que el número de casos reportados en este estudio es pequeño, los resultados sugieren que a-TBEq, merece una cuidadosa consideración como una alternativa válida para el tratamiento de BL cuando la inmunoglobulina botulínica humana no está disponible (Moneim 2018).

Una declaración definitiva sobre el papel de a-TBEq en el tratamiento del botulismo del lactante debe ser realizado por un ensayo prospectivo, comparando incluso, si fuera posible, a-TBEq con BabyBIG®.

También debe considerarse la utilización de la inmunoglobulina digerida por su menor antigenicidad y eliminación de la porción de la molécula que genera reacciones adversas (cuando es tratada enzimáticamente con pepsina para remover el fragmento Fc manteniendo el (Fab)₂ activo) (Rao *et al.* 2021).

Con respecto a la influencia del medio ambiente para contraer la enfermedad, la sola presencia del patógeno en su ambiente natural no es el único factor de riesgo en la transmisión del BL, por lo que se estima que existiría una multiplicidad de factores asociados que favorecen la dispersión de las esporas de *C. botulinum* (McCroskey *et al.* 1986; de Jong *et al.* 2003; Lúquez *et al.* 2007; Dutta y Vallejo 2019)

Las condiciones ambientales, topográficas y climáticas (vientos, humedad y precipitaciones) son factores relevantes en la transmisión, ya que facilitan la volatilización de partículas a partir del suelo y hacen propicia la permanencia de polvo en suspensión cargado de esporas, que serían aerotransportadas y diseminadas por los vientos. Otros factores asociados en la transmisión son las actividades que implican movimientos de tierra permanente en la zona, entre ellas, la actividad agrícola, debiendo también considerarse tareas de edificación.

Comentarios

Para la prevención del BL es importante no suministrar miel y/o infusiones de hierbas medicinales, principalmente hierbas caseras (“yuyos”) o comercializadas “a granel”, debido a que tienen mayor contaminación que las que se expenden industrializadas “en saquitos” (Arnon *et al.* 1979; de Jong *et al.* 2003; Lúquez *et al.* 2007; Bianco *et al.* 2008, 2009).

Se debe promover medidas de higiene domiciliar y peridomiciliar para evitar o minimizar la contaminación con tierra o polvo ambiental, especialmente en zonas áridas, con vientos intensos y frecuentes y bajas precipitaciones (Spika *et al.* 1989; Satorres *et al.* 1999; Hauschild *et al.* 1988; Sagua *et al.* 2009). También es necesario priorizar en la limpieza del hogar la utilización de aspiradora o “trapos húmedos”, en vez de escoba y/o plumero. Es importante estimular la lactancia materna, al menos hasta el año de vida. Además se está discutiendo la administración de probióticos/prebióticos al lactante, quizá desde su nacimiento (Uymaz *et al.* 2011; Fernandez *et al.* 2013).

Conclusiones

El BL es una enfermedad rara o huérfana, potencialmente mortal, que con frecuencia requiere admisión en UCIP y ARM durante semanas.

El tratamiento precoz con a-TBEq es una alternativa válida y asequible, hasta disponer de inmunoglobulina botulínica humana.

Los climas secos y ventosos favorecen la enfermedad.

Para su prevención se aconseja no suministrar miel, ni infusiones caseras a niños menores de 1 año. Promover medidas de higiene domiciliar y peridomiciliar, evitando la exposición al polvo ambiental. Estimular la lactancia materna.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los siguientes por su colaboración a: la Dra. Susana I. García y la Dra. Adriana Haas, del Programa Nacional de Prevención Control de las In-

toxicaciones del Ministerio de Salud de la Nación. Al Dr. Jorge San Juan, de la Terapia Intensiva - Hospital de Infecciosas “F.J. Muñiz” - Ministerio de Salud - GCBA. Al Dr. Jorge Zarzur, del Programa Nacional de Producción Pública de Medicamentos del Ministerio de Salud de la Nación. Al Dr. Jorge Citate y al Dr. Aníbal Mombiela, del Laboratorio Central de Salud Pública “Dr. Tomás Perón” de la Provincia de Buenos Aires. A la Sra. Luisa Castillo, del Vacunatorio Hospital “Dr. H. Notti” de Mendoza.

Bibliografía

Abe Y, Negasawa T, Monma A, Oka A. 2008. Infantile botulism caused by *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr. Neurol.* 38(1):55–57.

Acha E, Szyfres B. 2001. Intoxicación Botulínica. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Publicación Técnica 580, Organización Panamericana de la Salud. Washington D. C. 398 pp.

Al-Sayyed B. 2009. A 3-day-old boy with acute flaccid paralysis. *Pediatr. Ann.* 38(9):479–482.

Arnon S. 2004. Infant botulism. En: Feigen RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, Saunders WB (eds.), *Textbook of pediatric infectious disease*, 5th ed. pp. 1758–1766. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

Arnon SS. 2007. Creation and development of the public service orphan drug human botulism immune globulin. *Pediatrics.* 119(4):785–789.

Arnon SS, Midura TF, Damus K, Thompson B, Wood RM, Chin J. 1979. Honey and other environmental risk factors for infant botulism. *J. Pediatr.* 94(2):331–336.

Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. 2006. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N. Engl. J. Med.* 354(5):462–471.

Aureli P, Fenicia L, Pasolini B, Gianfranceschi M, McCroskey LM, Hatheway CL. 1986. Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* in Italy. *J. Infect. Dis.* 154(2):207–211.

Barash J, Tang T, Arnon SS. 2005. First case of infant botulism caused by *Clostridium baratii* type F in California. *J. Clin. Microbiol.* 43(8):4280–4282.

Bernardor J, Neveu J, Haas H, Pitelet G. 2018. Infant botulism: Two case reports and electro-

neuromyogram findings Archives de Pediatrie. 25(5):340-343.

Bianco M, Lúquez C, De Jong L, Fernández R. 2008. Presence of *Clostridium botulinum* spores in *Matricaria chamomilla* (chamomile) and its relationship with infant botulism. Int. J. Food. Microbiol. 121:357–360.

Bianco M, Lúquez C, De Jong L, Fernández R. 2009. Linden flower (*Tilia* spp.) as potential vehicle of *Clostridium botulinum* spores in the transmission of infant botulism. Rev. Arg. Microbiol. 41:232–236.

California Department of Public Health. 2022. BabyBIG, botulism immune globulin intravenous (human) (BIG-IV). Richmond CA. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM117160.pdf>.

De Jong L, Fernández R, Bianco M, Lúquez C, Ciccarelli A. 2003. Transmisión del botulismo del lactante. Prensa Med. Arg. 90:188–194.

Dorner K, Schulz M, Kull S, Dorner B. 2013. Complexity of Botulinum Neurotoxins: Challenges for Detection Technology Curr Top Microbiol Immunol. 364: 219-255.

Dutta A, Vallejo J. 2019. Infant botulism in a low-incidence area: clinical recognition and management. Consultant. 59(11):323-326.

Fernandez R, Carbone M, Sánchez M, de Jong L, Bianco M. 2013. Interference of the Developing and Toxin Production of *Clostridium botulinum* by *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei*. I. J. Sciences. 2(10):87-93

Fox C, Keet C, Strober J. 2005. Recent advances in infant botulism. Pediatr. Neurol. 32(3):149–154.

Gianantonio C, Domínguez M, Esteban N, Schintzler E. 1984. Botulismo del Lactante. Arch Arg Pediatr 82:193-196.

Griese S, Kisselburgh H, Bartenfeld M. 2017. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. Clinical Infectious Diseases. 66(suppl. 1):S17-S29.

Hall J, McCroskey L, Pincomb B, Hatheway C.

1985. Isolation of an organism resembling *Clostridium baratii* which produces type F botulinum toxin from an infant with botulism. J. Clin. Microbiol. 21:654–655.

Hauschild A, Hilsheimer W, Weiss K, Burke R. 1988. *Clostridium botulinum* in honey, syrups, and dry infant cereals. J. Food. Prot. 51:892–894.

Hill B, Skerry J, Smith T, Arnon S, Douek D. 2010. Universal and specific quantitative detection of botulinum neurotoxin genes. Microbiology. 10:267.

Kalba S, Baudysa J, Kiernana K, Wanga K, Becherb F, Barra R. 2020. Proposed BoNT/A and /B Peptide Substrates Cannot Detect Multiple Subtypes in the Endopep-MS Assay J Anal Toxicol. 44(2):173–179.

Koepke R, Sobel J, Arnon S. 2008. Global occurrence of infant botulism, 1976–2006. Pediatrics. 122:e73–e82.

Lentini E, Fernández R, Ciccarelli A, Giménez D. 1984. Botulismo en el lactante, una nueva enfermedad. Arch. Arg. Pediatr. 82:197–198.

Long S. 1985. Epidemiologic study of infant botulism in Pennsylvania: report of the Infant Botulism Study Group. Pediatrics. 75:928–934.

Long S. 2007. Infant botulism and treatment with BIG-IV (BabyBIG). Pediatr. Infect. Dis. J. 26:261–262.

Lúquez C, Bianco M, Sagua M, Barzola C, De Jong L, Degarbo S, Fernandez R. 2007. Relationship between the incidence of infant botulism and the presence of botulinum toxin-producing clostridia in the soil of Argentina, 1982–2005. J. Pediatr. Neurol. 5:279-286.

McCroskey LM, Hatheway CL, Fenicia L, Pasolini B, Aureli P. 1986. Characterization of an organism that produces type E botulinum toxin but which resembles *Clostridium butyricum* from the feces of an infant with type E botulism. J Clin Microbiol 23(1):201-202. doi: 10.1128/jcm.23.1.201-202.

Midura T. 1996. Update: infant botulism. Clin. Microbiol. Rev. 9:119-125.

Ministerio de Salud. 2012. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo del lactante.. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, Minis-

terio de Salud de la Nación, Buenos Aires. 47pp.

Moneim J. 2018. Question 1: In infant botulism, is equine-derived botulinum antitoxin (EqBA) an effective alternative therapy to human-derived botulinum immune globulin (BIG)? Arch Dis Child. 103(9):907-909. doi:10.1136/archdischild-2018-315498.

Ministerio de Salud. 2016. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del botulismo del alimentario. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires. 66pp.

Nevas M, Lindström M, Hautamäki, K, Puoskari S, Korkeala H. 2005. Prevalence and Diversity of *Clostridium botulinum* Types A, B, E and F in Honey Produced in the Nordic Countries. Int. J. Food Microbiol. 105:145-151.

Payne J, Khouri J, Jewell N, Arnon S. 2018 Efficacy of human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism: the first 12 years post licensure. J Pediatr. 193:172-177.

Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. 2021. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021 Practice Guideline MMWR Recomm Rep. 70(2):1-30.

Sagua M, Lúquez C, Barzola C, Bianco M, Fernández R. 2009. Phenotypic characterization of *Clostridium botulinum* strains isolated from infant botulism cases in Argentina. Revista Argentina de Microbiología. 41(3):141-147.

Satorres S, Alcaráz L, Fernández R, Centorbi O. 1999. Isolation of *Clostridium botulinum* in medicinal plants. Anaerobe. 5:173-175.

Servicio Meteorológico Nacional Argentina. 10 de abril 2022 Estadísticas. <https://www.smn.gob.ar/estadisticas>.

Singh AK, Sachdeva A, Degrasse JA, Croley TR, Stanker LH, Hodge D, Sharma SK. Protein J. 2013. Purification and characterization of neurotoxin complex from a dual toxin gene containing *Clostridium Botulinum* Strain PS-5. Protein J. 32(4):288-296. doi: 10.1007/s10930-013-9486-1.

Sobel J. 2005. Botulism. Clin. Infect. Dis. 41:1167-1173.

Spika JS, Shaffer N, Hargrett-Bean BN, Collin S, MacDonald K, Blake P. 1989. Risk factors for infant botulism in the United States. Am. J. Dis. Child. 143:828-832.

Suen JC, Hatheway CL, Steigerwalt AG, Brenner DJ. 1988. Genetic confirmation of identities of neurotoxicogenic *Clostridium baratii* and *Clostridium butyricum* implicated as agents of infant botulism. J Clin Microbiol 26(10):2191-2192. doi: 10.1128/jcm.26.10.2191-2192.

Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, Hodge D, Stanker L, Wentz T, Singh B, Venkateswaran K, McNutt P, Adler M, Brown E, Hammack T, Burr D, Sharma S. Front. 2018. Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. Bioeng Biotechnol. 6:80. doi: 10.3389/fbioe.2018.00080.

Tseng-Ong L, Mitchell WG. 2007. Infant botulism: 20 years' experience at a single institution. J Child Neurol 22(12):1333-1337. doi: 10.1177/0883073807308707.

Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C. 2008. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Childrens Hospital Los Angeles. Pediatrics. 120(6):e1380-1385.

Uymaz B, Akkoç N, Akçelik M. 2011. Partial characterization of bacteriocins produced by two *Lactobacillus* strains with probiotic properties. Acta Biol. Hung. 62(1):95-105.

Vanella E, Fernandez R, Bianco M, Sartori O, Piovano M, Luquez C, De Jong L. 2011 Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism. Clin Vaccine Immunol. 18(11):1845-1849.

Wojtacka J, Wysok B, Kabašinskienė A, Wiszniewska-Łaszcznych A, GomółkaPawlicka M, Sztejn J, Malakauskas M, Migowska-Calik A. 2017 Prevalence of *Clostridium botulinum* Type A, B, E and F Isolated From Directly Sold Honey in Lithuania J. Agr. Sci. Tech. 19:335-343.

REPORTES DE CASOS

Intoxicación accidental por marihuana en pediatría. Serie de 3 casos

Accidental poisoning by marijuana in pediatrics. Series of 3 cases

Dozoretz, Daniel¹; Pauca, Amelia²; Cañete, Mariana²; Celis, Adriana¹.

¹Servicio de Toxicología, Hospital "Sor María Ludovica". Calle 66 y 14, La Plata, Provincia de Buenos Aires. Teléfono 451-5555.

²Servicio de Emergencias, Hospital "Sor María Ludovica".

*dozoretz@gmail.com

Recibido: 24 de abril de 2022

Aceptado: 18 de agosto de 2022

Editor: Ricardo Antonio Fernández

Resumen. La marihuana o cannabis es la sustancia psicoactiva ilícita de mayor consumo. Una consecuencia no deseada de la regulación de su cultivo y la difusión popular de su uso medicinal y recreativo, es su asociación con el aumento de la disponibilidad de cultivos en la población general y de productos, como alimentos y fármacos elaborados con infusiones de esta planta, con concentraciones desconocidas de delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ THC), su principal componente psicoactivo. Se presenta una serie de 3 pacientes expuestos a esta sustancia de forma no intencional, por vía digestiva, asistidos de forma presencial por los servicios de Toxicología y Emergencias del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" de La Plata. A diferencia de la absorción por vía inhalatoria, por vía digestiva se producen concentraciones mucho más variables y ciclos temporales mayores de $\Delta 9$ THC y sus metabolitos, que ejercen sus efectos sobre los receptores CB1, dispuestos en el sistema nervioso central, incluido tronco encefálico, región con mayor presencia de éstos en niños, lo que justifica las manifestaciones neurológicas frecuentes y de mayor gravedad en este grupo etario, en relación a los adultos. La sospecha clínica, la anamnesis y la detección temprana de cannabinoides en orina son los pilares fundamentales para establecer el diagnóstico temprano. El tratamiento consiste en medidas de sostén y sintomáticas, que se implementan según la gravedad del cuadro. Debe considerarse la posibilidad de exposición a esta sustancia frente a cuadros de letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, modificaciones del humor, alteraciones sensorio-perceptivas, convulsiones o coma, con o sin insuficiencia respiratoria, con taquicardia o bradicardia. Es de fundamental importancia la educación y concientización de los adultos a cargo de niños sobre estos riesgos.

Palabras claves: Cannabis; Niños; Ingesta; Pastelería; Intoxicación.

Abstract. Marijuana or cannabis is the illicit psychoactive substance most widely used. An unwanted consequence of the regulation of its cultivation and the popular diffusion of its medicinal and recreational use, is the association with an increase in the availability of crops in the general population, products, foods and medicines made with cannabis infusions, with unknown concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ THC), the most important psychoactive component. We present a series with 3 patients with unintentional exposure to this substance through the digestive tract, assisted by the Toxicology and Emergency services of the Interzonal Hospital for Acute Specialized in Pediatrics "Sor María Ludovica". Unlike absorption through the inhalation route, more variable concentrations and greater temporal cycles of $\Delta 9$ THC and its metabolites are produced through the digestive route, which exert their effects on CB1 receptors, arranged in the central nervous system, including brainstem, the region with greatest presence of this receptors in children, that justifies the frequent and more serious neurological manifestations in children, compared to adults. Clinical suspicion, anamnesis and early detection of cannabinoids in urine are the fundamental pillars to establish an early diagnosis. Treatment consists in supportive and symptomatic measures, that are implemented according to the severity of the condition. The possibility of exposure to this substance must be estimated in the face of sudden onset of lethargy or drowsiness, with ataxia, mood modifications, sensory-perceptual disturbances, seizures or coma, with or without respiratory failure, with tachycardia or bradycardia. The education and awareness of caretakers adults, about these risks is of fundamental importance.

Keywords: Cannabis; Children; Ingestion; Pastry; Intoxication.

Introducción

Una consecuencia no deseada de la difusión del uso de marihuana o cannabis es el impacto en la población pediátrica, que incluye la exposición prenatal, las exposiciones no intencionales en

la infancia por vía oral, la exposición al humo de segunda mano y el consumo voluntario por parte de niños mayores y adolescentes (Álvarez *et al.* 2008).

La regulación de los cultivos de cannabis y la difusión popular de su uso medicinal y recreativo se ha asociado a un aumento de la disponibilidad de cultivos en la población general, de medicamentos y de productos de pastelería, caramelos y otros alimentos elaborados con infusiones de esta planta, conteniendo una concentración desconocida de delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ THC), su principal componente psicoactivo.

La baja percepción del riesgo respecto a los efectos del cannabis en adultos conlleva grandes riesgos para niños pequeños, que poseen un peso corporal mucho más bajo y una distribución de receptores distinta a los mayores, lo que significa que una ingesta relativamente pequeña para un adulto puede tener consecuencias graves en un niño (Chartier *et al.* 2020).

Los productos comestibles elaborados con infusiones de cannabis, a menudo se ven, huelen y saben como los productos alimenticios similares sin este agregado y habitualmente se encuentran en vehículos atractivos y apetecibles, buscados de forma innata por los niños pequeños, como por ejemplo galletas o tortas, que pueden tener cantidades de cannabis desconocidas (descritas desde 5 mg a más de 100 mg), por lo que la dosis potencial ingerida puede ser elevada, provocar síntomas y hospitalizaciones, representando un desafío en exposiciones pediátricas no intencionales (Wang 2017).

Serie de casos:

1. Paciente de sexo femenino de 27 meses, sin antecedentes relevantes, traída por su madre por cuadro compatible con síndrome sedativo hipnótico, posterior a la ingesta de una torta elaborada con cannabis, dato conocido luego del inicio del cuadro, con una latencia aproximada de 1 hora. Al momento del ingreso, se encontraba vigil, reactiva, atáxica, bradipsíquica, miótica, sin alteraciones cardiovasculares, electrocardiográficas ni bioquímicas, se realiza determinación de cannabinoides en orina siendo la misma positiva, por método de inmunoensayo, por Interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS) un punto de corte de 10 ng/ml. La paciente evoluciona con franca mejoría durante las primeras 7 horas, con persistencia de bradipsíquica durante 18 horas.

2. Paciente de sexo masculino de 15 meses, sin antecedentes relevantes, traído por su padre por cuadro de ataxia, secundario a traumatismo craneoencefálico occipital por caída de propia altura, con una latencia de 3 horas. Al ingreso refiere la existencia en el hogar de diversos fármacos, negando la disponibilidad de sustancias psicoac-

tivas y el acceso del niño a dichos fármacos. Al ingreso, impresiona desorientado, con inquietud y alucinaciones, asociado a dismetría y ataxia, con pupilas intermedias, reactivas y simétricas. Sin alteraciones en la Tomografía Axial Computarizada de encéfalo y en parámetros bioquímicos. Presentó evolución favorable durante las primeras 12 horas. Dado el cuadro clínico y ante la sospecha de exposición a sustancias de abuso, se solicitó detección de cannabinoides en orina, por método KIMS, siendo estos positivos. Ante este resultado, los padres manifiestan realizar cultivo de cannabis en el hogar y su consumo recreacional, refiriendo haber manipulado la planta instantes previos a la aparición del cuadro.

3. Paciente de sexo masculino de 4 años, sin antecedentes relevantes, traído por sus padres por cuadro de ataxia, inquietud, risa inmotivada y alucinaciones visuales, teniendo como único antecedente, la ingesta de una galleta obsequiada a la familia, elaborada con cannabis, dato conocido luego del inicio del cuadro. Ingresó con una latencia de 4 horas, con evolución favorable, con taquicardia sinusal persistente, asintomático a las 14 horas de su ingreso, con detección de cannabinoides en orina, por método KIMS, con dosaje de 216 ng/ml.

Discusión

La marihuana es una sustancia psicoactiva, que tiene propiedades psicodislépticas. En nuestro país, según el Estudio Nacional en población de 12 a 65 años del 2017, es la sustancia ilícita de mayor consumo. Dicho estudio da cuenta que durante el último año, el consumo fue del 10,7% en varones y el 5,2% en mujeres y, respecto al consumo a lo largo de su vida, fue del 21,4% en varones y 13,9% en mujeres, prevalencia muy superior respecto al 2010 (Sedronar 2017). Si bien la intoxicación en adultos y niños no es un motivo de consulta frecuente, se describe un aumento en el número de niños atendidos por esta causa, en regiones con aumento de consumo (Croche Santander *et al.* 2011).

A diferencia de la absorción por vía inhalatoria, por vía digestiva es un proceso considerablemente más largo y solo del 5% al 20% del $\Delta 9$ THC disponible llega a la circulación sistémica con pico plasmático entre las 2 a 4 horas, con máximos descritos de hasta 6 horas. La ingesta de cannabis produce concentraciones mucho más variables y ciclos temporales mayores de $\Delta 9$ THC y sus metabolitos hepáticos, producto de la actividad de citocromos, principalmente 11-hidroxi-tetra-

hidrocannabinol (11-OH-THC), un metabolito con propiedades psicoactivas que luego se metaboliza a 11-nor-9-carboxidelta9-THC (THC-COOH), un metabolito inactivo (Claudet *et al.* 2017; Jeff y Lapoint 2019; Chartier *et al.* 2020).

Tanto el Δ^9 THC como el 11-OH-THC producen sus efectos a través de receptores celulares específicos, CB1 y CB2, los primeros se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y la activación de éstos, inhibe la adenilciclase y estimula la conductancia del canal de potasio, pudiendo generar la inhibición de la liberación de diversos neurotransmisores, como acetilcolina, l-glutamato, ácido γ -aminobutírico, norepinefrina, dopamina y 5-hidroxitriptamina (Jeff y Lapoint 2019).

Se describe que, en los adultos, los receptores CB1 se disponen de forma escasa en el tronco encefálico, contrario a lo que ocurre en los niños, lo que conduce a mayor probabilidad de toxicidad neurovegetativa y central en estos últimos y que explicaría los síntomas neurológicos más frecuentes y potencialmente graves (Jeff y Lapoint 2019; Chartier *et al.* 2020).

La ingesta de cannabis provoca una aparición impredecible de efectos psicoactivos en 1 a 3 horas (Jeff y Lapoint 2019). Los síntomas de la intoxicación por cannabis incluyen náuseas, vómitos, xerostomía, sed, palidez e hiperemia conjuntival. La mayoría de los pacientes descritos presentan efectos en el sistema nervioso central como letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, hipotonía, midriasis o miosis y disminución de reflejo fotomotor. Estos síntomas, han sido reportados en una revisión sistemática de autoría de Richards y colaboradores (Richards *et al.* 2017). En muchos pacientes se ha descrito la presencia de modificaciones del humor y alteraciones sensorio-perceptivas. Los efectos por esta vía son más lentos, duraderos y variables, con reportes de duración de entre 6 y 24 horas (Croche Santander y Lapoint 2019), aunque se han publicado efectos neurológicos más prolongados (Croche Santander *et al.* 2011; Claudet *et al.* 2017). Se ha reportado casos de niños pequeños con cuadros graves con insuficiencia respiratoria, convulsiones y coma (Croche Santander *et al.* 2011; Wang 2017). En lactantes expuestos a esta sustancia se han notificado episodios de apnea, cianosis, bradicardia, hipotonía y opistótonos (Jeff y Lapoint 2019).

Se plantea la edad como un factor de riesgo para depresión respiratoria y coma, siendo más probable en los niños más pequeños (Chartier *et al.* 2020). Respecto a las convulsiones, se ha relacionado a

una probable potencia elevada de la preparación. El efecto proconvulsivante del cannabis no es de aceptación unánime, algunos autores abogan por el efecto contrario debido a la fisiopatología de los cannabinoides y la capacidad de modular la liberación de neurotransmisores y por tanto la excitabilidad neuronal. También se han asociado las convulsiones con posibles adulterantes, como sustancias anticolinérgicas, cocaína o metanfetamina (Claudet *et al.* 2017).

Frecuentemente se asocia a taquicardia, aunque a dosis elevadas puede aparecer bradicardia (Croche Santander *et al.* 2011). Se plantea la presencia de síntomas cardiovasculares por medio de la estimulación de los receptores CB1 ubicados en miocardio, endotelio vascular y terminales nerviosas simpáticas, esto se asocia con la presencia de un desequilibrio del sistema parasimpático y de la respuesta ortostática, con activación del sistema simpático y manifestaciones transitorias, dominadas por la taquicardia sinusal que no suelen requerir terapias específicas. Debe considerarse la presencia de adulterantes ante manifestaciones cardiovasculares graves como infarto agudo de miocardio, síndrome coronario o arritmias. La hiponatremia puede explicarse por el efecto directo de los cannabinoides en el eje hipotalámico-hipofisario con liberación de vasopresina (Claudet *et al.* 2017).

El antecedente de la ingesta o disponibilidad puede no ser claro, por lo que es fundamental una anamnesis detallada y dirigida. En ocasiones, el relato de los cuidadores resulta poco creíble, pero, una vez identificado el tóxico, suele modificarse y consecuentemente puede hallarse que, en algún momento, los pacientes pudieron estar en contacto con esta sustancia (Croche Santander *et al.* 2011).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con infecciones del sistema nervioso central, traumatismos craneoencefálicos y alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hipernatremia o hiponatremia y cetoacidosis diabética, sepsis, malformaciones congénitas cerebrales y cardíacas u otras intoxicaciones (Álvarez *et al.* 2008; Croche Santander *et al.* 2011). La sospecha clínica y la detección temprana de cannabinoides en orina son pilares fundamentales para establecer el diagnóstico temprano y evitar la realización de estudios complementarios invasivos innecesarios (Croche Santander *et al.* 2011).

Los cannabinoides se pueden detectar en plasma u orina. La recolección de muestras de orina es apropiada para la detección rápida (Chartier *et al.* 2020). La técnica de inmunoensayo, multiplicado

por enzimas o por interacción de micropartículas y el radioinmunoensayo están disponibles de forma rutinaria en muchos centros hospitalarios y laboratorios. La cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS) es más específica, menos disponible y se utiliza como método de referencia (McGuigan 2011). Corresponde destacar que, dependiendo de la especificidad del método de inmunoensayo utilizado, se menciona que la ingesta de Ibuprofeno podría alterar el resultado, dando lugar a falsos positivos, así como de Efavirenz, Naproxeno, Inhibidores de la bomba de protones o Prometazina (Martínez Sánchez *et al.* 2011).

Se sugiere no realizar la prueba en orina demasiado pronto después de la ingesta, ya que es probable que el nivel de THC-COOH, el principal metabolito urinario esté por debajo del límite de detección (Chartier *et al.* 2020). Basados en estudios de cannabis inhalado, las concentraciones de Δ^9 THC en orina alcanzaron su punto máximo a las 2 horas después de fumar y en algunos pacientes fueron indetectables dentro de las primeras 6 horas después de fumar, las concentraciones de 11-OH-THC en orina alcanzaron su punto máximo a las 3 horas y el THC-COOH alcanzó su máximo a las 4 horas, con una vida media de excreción urinaria promedio, en exposición aguda, de 2 a 3 días (McGuigan 2011).

La probabilidad de detección puede verse modificada frente a la vía de exposición, sensibilidad del método, volumen, concentración y pH de la orina recolectada. Usando GC/MS, se pueden detectar metabolitos en la orina hasta 7 días después de un solo cigarrillo de marihuana. Una prueba de orina positiva solo indica la presencia de cannabinoides, no discrimina metabolitos, concentraciones ni fuente de exposición. Los resultados de las pruebas cualitativas en orina no indican ni miden la intoxicación o el grado de exposición (McGuigan 2011).

No existen antídotos específicos para la intoxicación por cannabis (Jeff y Lapoint 2019). El tratamiento consiste en medidas de sostén y sintomáticas, que varían según la gravedad del cuadro. La evolución es variable, la mayor parte de los pacientes evoluciona favorablemente con desaparición de los síntomas dentro de las primeras horas, aunque hay reportes de casos graves que han requerido cuidados intensivos (Croche Santander *et al.* 2011). Se sugiere para el manejo de cuadros de agitación psicomotriz o alucinaciones, medidas de contención verbales y físicas, pudiendo requerir en los casos severos, al igual que para las convulsiones, el uso

de benzodiazepinas, como midazolam o lorazepam a 0,1 mg/kg/dosis por vía intramuscular o endovenosa o diazepam 0,1 mg/kg/dosis por vía endovenosa (Jeff y Lapoint 2019).

Conclusión

Frente a cuadros de letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, modificación del humor, alteraciones sensorio-perceptivas, convulsiones o coma, con o sin insuficiencia respiratoria y taquicardia o bradicardia, debe considerarse la posibilidad de exposición a cannabis, productos alimenticios o fármacos elaborados con esta planta, principalmente en el hogar, independientemente de las características del ambiente familiar. Se refuerza la importancia de la sospecha diagnóstica y la anamnesis dirigida. Se remarca que la vigilancia y cuidado de los niños se erige sobre sus cuidadores, por lo que la educación y concientización de éstos es la principal forma de prevención. Por último, se plantea la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar el impacto del cannabis en la salud de la población pediátrica.

Referencias

- Álvarez N, Ros P, Pérez MJ. 2008. Caso de intoxicación por cannabis de un niño de 16 meses. *Anales de Pediatría Cartas al Editor*. 70(4):396-397.
- Chartier C, Penouil F, Blanc-Brisset I, Pion C, Descatha A, Deguigne M. 2020. Pediatric cannabis poisonings in France: more and more frequent and severe. *Clinical Toxicology*. 59(4):326-333.
- Claudet I, Mouvier S, Labadie M, Manin C, Pascale A, Lenoir M, Eyer D, Dufour D. 2017. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*. 140(3):e20170017. doi: 10.1542/peds.2017-0017.
- Croche Santander B, Alonso Salas MT, Loscertales Abril M. 2011. Intoxicación accidental por cannabis: presentación de cuatro casos pediátricos en un hospital terciario del sur de España. *Arch Argent Pediatr*. 109(1):4-7.
- Jeff M, Lapoint JM. 2019. Cannabinoids. En: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. pp.1111-1123.
- Martínez Sánchez L, Velasco Rodríguez J, Panzino Occhiuzzo F, Simó Nebot M, García Algar O, Luaces Cubells C. 2011. Detección de fenciclidina en el cribado toxicológico en orina: un falso positivo peligroso. *An Pediatr (Barc)*. 74(6): 418-433.

McGuigan MA. 2011. Cannabinoids. En Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. pp.1177-1184.

Richards JR, Smith NE, Moulin AK. 2017. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. *J Pediatr.* 190:142-152.

[Sedronar] Secretaría de Políticas Integrales so-

bre Drogas, Dirección Nacional del Observatorio Argentino de Drogas, Presidencia de la Nación. 2017. Estudio Nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, Informe de Resultados 1.

Wang GS. 2017. Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization. *J Med. Toxicol.* 13(1):99-105.

Dermatitis por *Paederus*. Acerca de tres casos

Paederus dermatitis. About three cases

Dozoretz, Daniel^{1,3}; Pauca, Amelia³; Morón Goñi, Fernando³; Campos, Verónica¹; Celis Aguirre, Adriana¹; de Roodt, Carolina J.I.⁴; Damin, Carlos F.³; de Roodt, Adolfo R.^{3,4}

¹Servicio de Toxicología, Hospital Interzonal de Agudos especializado en Pediatría, Sor María Ludovica. ²Servicio de Emergencias, Hospital Interzonal de Agudos especializado en Pediatría, Sor María Ludovica. ³Primera Cátedra de Toxicología, Facultad de Medicina U.B.A. ⁴Área Investigación y Desarrollo – Venenos, INBP-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.

*dozoretz@gmail.com

Recibido: 25 de mayo de 2022.

Aceptado: 21 de julio de 2022.

Editor: Aldo Sergio Saracco

Resumen. La “dermatitis por *Paederus*”, es una dermatitis vesicante secundaria al contacto con coleópteros de este género. Se describen más de 600 especies de *Paederus*, con predominio en áreas tropicales y subtropicales, varias de ellas se asocian a dermatitis. Al ser apretado o aplastado contra la piel, la hemolinfa que contiene pederina, lesiona la epidermis, por medio del bloqueo de la mitosis de células epiteliales basales y células suprabasales. Se exponen tres casos clínicos dermatológicos con lesiones características compatibles con “dermatitis por *Paederus*”. Se realiza además una revisión bibliográfica sobre el tema, a fin de exponer los puntos más importantes de esta patología de gran interés médico y que representa en muchas ocasiones desafíos diagnósticos.

Palabras Claves: Dermatitis; *Paederus*; Vesicante; Pederina; Coleóptero.

Summary. “*Paederus* dermatitis” is a vesicant dermatitis secondary to contact with this beetle. There are more than 600 species of *Paederus* described, with a predominance in tropical and subtropical areas, some of these are associated with dermatitis. When they are pressed or crushed against the skin, releases secretions with pederin, that causes an injury in the epidermis, by mitosis blocking of basal and suprabasal epithelial cells. This article describes three dermatological clinical cases with characteristic lesions compatible with “*Paederus* dermatitis”. In addition a bibliographic review is presented in order to expose the most important points of this medical interest pathology, that frequently represents diagnostic challenges.

Key Words: Dermatitis; *Paederus*; Vesicant; Pederin; Coleoptera.

Introducción

Las lesiones por el contacto con hemolinfa de coleópteros del género *Paederus* se presentan en varias regiones del mundo ocurriendo en los 5 continentes (Uzunoglu *et al.* 2017). La “dermatitis por *Paederus*”, es una dermatitis vesicante secundaria al contacto con este coleóptero. Descrita por primera vez en 1915, es conocida también como “dermatitis de los vigilantes”, debido a que frecuentemente era observada en vigilantes nocturnos que permanecían debajo de las fuentes de luz (Pagotto *et al.* 2013) o “Latigazo”, por su semejanza con la lesión lineal que produce un látigo en la piel. Debido a la presencia de ardor que puede ser de gran intensidad y constante, a los coleópteros del género *Paederus* (*P.*) se los conoce también como “bicho de fuego” (Dallas

et al. 1935). Es un coleóptero pequeño, de alrededor de 10 mm (*Figuras 1, 2 y 3*). En Argentina se describen al menos ocho especies, con al menos dos productoras de accidentes: *P. brasiliensis* y *P. ferus* (*Figura 4*).

Se expone una serie de tres casos clínicos dermatológicos con lesiones características, compatibles con “dermatitis por *Paederus*”, con la identificación del coleóptero en un caso, que fueron asistidos en el Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” de la ciudad de La Plata. Además, se realiza una revisión bibliográfica a fin de exponer los puntos más importantes de esta patología de gran interés médico, que representa en muchas ocasiones desafíos diagnósticos.



Figura 1. *Paederus* sp. Adulto Identificado en la ciudad de Santa Fe, Provincia de Santa Fe, Argentina. Autor: Gustavo Fernando Durán. (<https://www.ecoregistros.org/site/imagen.php?id=234888>).



Figura 2. *Paederus* sp. Adulto. Identificado en la ciudad de San Isidro, provincia de Buenos Aires, Argentina. Autor: Diego A. Rosa. (<https://www.ecoregistros.org/site/imagen.php?id=347589>).



Figura 3. *Paederus* sp. Adulto. Identificado en la ciudad de San Isidro, provincia de Buenos Aires, Argentina. Autor: Miriam Martorano. (<https://www.ecoregistros.org/site/imagen.php?id=237586>).

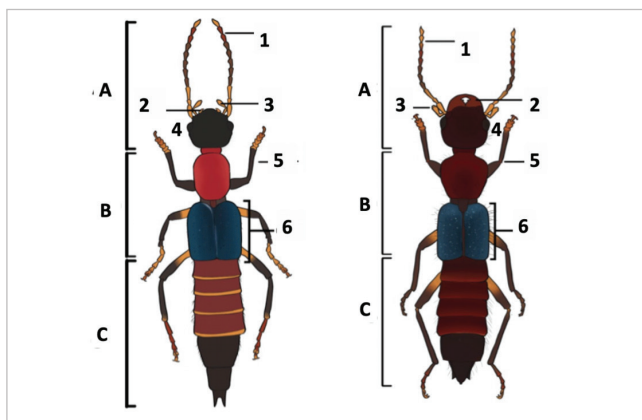


Figura 4. Esquema de *Paederus brasiliensis* (izquierda) y *Paederus fesus* (derecha). Se indican sus partes anatómicas: A) cabeza, B) tórax; C) abdomen; 1) antenas; 2) mandíbulas; 3) palpos maxilares; 4) ojos; 5) patas; 6) élitros. Esquema: C.J.I. de Roodt.

Caso 1:

Paciente de 3 años de edad sin antecedentes relevantes, que ingresó en enero de 2020 por una lesión múltiple de proyección lineal, en la cara pósterolateral del cuello, con 24 horas de evolución. La lesión tuvo una aparición espontánea, antecedida por una sensación leve de molestia a nivel local, estando en ese momento el paciente bajo una fuente de luz artificial, sin llegarse a la identificación del animal. En la *Figura 5* se observa la lesión con 24 horas de evolución, acompañada de prurito y dolor de baja intensidad, momento en que inicia tratamiento con Difenhidramina. En

la *Figura 6* se observa la lesión con 72 horas de evolución, momento que inicia tratamiento local con Borato de sodio y Ácido Fusídico. En las *Figuras 7* y *8* se observa la lesión con 14 días de evolución, manteniendo el último tratamiento descrito. No pudiendo realizarse el seguimiento posterior.

Caso 2:

Paciente masculino de 50 años de edad, sin antecedentes patológicos, que consultó en diciembre de 2018 por 2 lesiones eritematovesiculares, lineales y en espejo, de aproximadamente 10 cm



Figuras 5, 6, 7 y 8. Caso número 1.



Figuras 9, 10 y 11. Caso número 2.

de longitud en la cara interna de los muslos, de 48 horas de evolución. Fueron antecedidas por dolor urente durante la noche previa, no habiéndose identificado al agente agresor (Figuras 9, 10 y 11). No se pudo realizar el seguimiento posterior.

Caso 3:

Paciente masculino de 12 años, con antecedentes de diagnóstico de Vitiligo, que consultó en agosto de 2021 por una lesión eritemato vesicular de aproximadamente 20 x 10 cm, en la región cervical lateroposterior izquierda, de 4 días de evolución. Manifestó haber presentado contacto con un insecto, identificado como *Paederus* sp., y la presencia de ardor a las 12 horas posteriores a ese evento. Presentó foliculitis perilesional (Figura 14) asociado a dos lesiones homolaterales pequeñas, una supraciliar y otra en región cigomática de aparición posterior (Figura 13), sin lesión de córnea en lámpara de hendidura, de comienzo paulatino con dolor urente de intensidad creciente. El paciente manifestó haber realizado un barrido tangencial con su mano, al momen-

to de percibir la molestia leve. El hecho sucedió estando, en horas de la noche, bajo una fuente de luz artificial en la provincia de Corrientes. En la Figura 12 se observa la lesión a menos de 24 horas del contacto. En las Figuras 15 y 16 se observan las lesiones con 5 días de evolución. En las Figuras 17 y 18 se observan las lesiones en franca mejoría, con 12 días de evolución y 5 días de tratamiento local con borato de sodio, clobetazol y ácido fusídico. En las Figuras 19 y 20, se observan las lesiones con 37 días de evolución, habiendo recibido un total 7 días de tratamiento local con borato de sodio y clobetazol, 14 días de Ácido Fusídico y posterior uso de protector solar, presentando alteraciones de la pigmentación residual con hipopigmentación, no pudiendo realizarse el seguimiento posterior.

Discusión

Se describen más de 600 especies dentro del género *Paederus*, con predominio de presencia en áreas tropicales y subtropicales, entre 30 y 50



Figura 12. Caso número 3.



Figura 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20. Caso número 3.

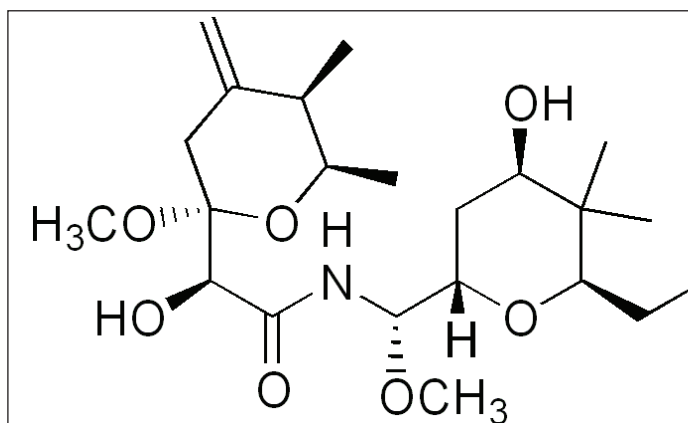


Figura 21. Estructura de la Paederina. Autor: Edgar181. Fuente: Trabajo propio. Año 2007. <https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Pederin.png> Citado el 14/12/22.

de éstas se asocian a dermatitis (Pagotto *et al.* 2013; Uzunoglu *et al.* 2017; Uraga *et al.* 2019). Los *Paederus* pertenecen a la clase Insecta, subclase Pterygota, orden Coleóptera, familia Staphylinidae. En nuestro país se han descrito al menos 8 especies de *Paederus*: *P. argentinus*, *P. bonariensis*, *P. brasiliensis*, *P. bruchi*, *P. ferus*, *P. mandibularis*, *P. pauloensis* y *P. vianai* (Blackwelder 1944; Barriga Tuñón 2009). De estas se han registrado

solo dos especies peligrosas: *P. brasiliensis* y *P. ferus*, ambas muy similares si bien no idénticas (INTA 2016 a y b). Los *Paederus* son, de forma alargada y elegante, tienen movimientos rápidos y colores vivos como azul o negro metálicos y rojo/anaranjado. Miden de 7 a 15 mm de longitud, poseen cabeza estrecha y cuello estrecho, protórax redondeado y abdomen de 7 segmentos (Figuras 1, 2 y 3). (Dallas *et al.* 1935; Pagotto *et al.* 2013; Vidal Haddad 2014; Uraga *et al.* 2019). Algunos detalles de las dos especies de interés sanitario en Argentina, se muestran en la Figura 4. Presenta hábitos nocturnos, atracción por las fuentes de luz artificial, predominando en áreas subtropicales y clima estival, principalmente con temperaturas mayores a 20 grados y posterior a la caída de lluvias, asociándose la presencia de estos factores, con mayor probabilidad de contacto con el humano (Dallas *et al.* 1935; Pagotto *et al.* 2013 y Uraga *et al.* 2019).

Los cambios climáticos drásticos, como el fenómeno de “El Niño”, en forma de lluvias abundantes o de humedad y temperaturas elevadas, pueden propiciar la aparición de brotes inusitados y epidémicos de dermatitis por *Paederus* sp., como lo observado en el departamento de Piura, Perú en 1999, con 1451 casos notificados (Pagotto *et al.* 2013; Davidson *et al.* 2009).

Si bien no muerde, pica ni genera ninguna le-

sión al caminar, la sensación producida por sus uñas en contacto con la piel se describe como molesta y obliga a llevar la mano al sitio (Dallas *et al.* 1935), pudiendo entonces ser apretado o aplastado, liberando de esta forma hemolinfa, que posee paederina (C25H45O9N) (Figura 21), una amida con efecto vesicante, con dos anillos de tetrahidropirano identificada por Pavan y Bo en 1952 (Singh y Ali 2007).

La presencia de paederina en estos coleópteros es debida a la actividad de una bacteria endosimbiótica muy relacionada al género *Pseudomona* (Kellner 2002), que habita dentro del *Paederus* hembra. Las larvas y los machos solo almacenan la paederina adquirida por vía materna, es decir, a través de los huevos o por ingesta (Dallas *et al.* 1935; Zargari *et al.* 2003). Se describe también paederina almacenada en dos bolsas pigidiales, localizadas próximas al ano, que se libera al levantar el abdomen sobre el dorso, como mecanismo de defensa (Figura 3) (Dallas *et al.* 1935; Neves de Albuquerque *et al.* 2008).

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la paederina. Se plantea que genera lesiones a nivel de la epidermis, por inducción de apoptosis en células basales y suprabasales, suprimiendo la mitosis, inhibiendo la síntesis proteica e indirectamente del ADN, respetando la síntesis de ARN (Brega *et al.* 1968). Se describe la pérdida de unión entre los queratinocitos de la epidermis, como resultado de la destrucción de los desmosomas intercelulares (acantolisis). La formación de vesículas se ha asociado a la liberación de proteasas epidérmicas (Zargari *et al.* 2003; Uraga *et al.* 2019).

La dermatitis se compone de procesos locales inflamatorios, vesicantes, erosivos y exudativos (Uraga *et al.* 2019). Afecta áreas de piel fina, sobre todo cara interna de muslos, antebrazos y cuello (Dallas *et al.* 1935), con predominio de la mitad superior del cuerpo (Pagotto *et al.* 2013). No se afectan las plantas ni las palmas debido a la pobre penetración de las toxinas (Uraga *et al.* 2019). Los síntomas aparecen entre las 12 y 48 horas posteriores al contacto, variando su intensidad de leve a severa según la cantidad de paederina y el tiempo de contacto (Uraga *et al.* 2019). Debuta con prurito o ardor y sensación urente que progresa, en el transcurso de las primeras 24 a 48 horas, a eritema y pápulas, seguido por la aparición de vesículas pruriginosas o ampollas de tamaño variable, que llegan a medir 5 cm o más y que pueden tornarse purulentas. Entre el 5° y el 8° día se describen lesiones secundarias alrededor de las lesiones primarias, que puede

confundirse con lesiones bacterianas, pudiendo acompañarse de dolor, cefalea, fiebre y malestar general. A partir del 8° día disminuye el eritema, dando lugar al estadio erosivo/exudativo con formación de costras, que posteriormente se desprenden. Resuelven entre los 21 y 35 días sin dejar cicatriz, pudiendo dejar alteraciones residuales y temporales de la pigmentación (Dallas *et al.* 1935; Pagotto *et al.* 2013; Karthikeyan y Kumar 2017; Uraga *et al.* 2019).

Presenta evolución favorable, que puede prolongarse en contexto de complicaciones poco frecuentes, como úlceras e infecciones bacterianas en función de una mala higiene (Dallas *et al.* 1935; Uraga *et al.* 2019). La hiperpigmentación posinflamatoria es una secuela común (Banney *et al.* 2000).

En ocasiones la lesión adquiere una disposición lineal, pudiendo también presentar, por aposición de una zona afectada con una zona intacta, una lesión conocida como en “beso”, “libro” o “espejo”, como ocurre en áreas de flexión de la piel o en la cara interna de los muslos (Banney *et al.* 2000; Pagotto *et al.* 2013; Uraga *et al.* 2019; Bakran-Le *et al.* 2022).

Se describe la presencia ocasional de una marca de goteo donde la toxina ha descendido por la piel, por fuerza de gravedad (Banney *et al.* 2000), así como la transferencia desapercibida de toxina por medio de las manos, desde áreas afectadas a áreas sanas alejadas, con probable afectación de genitales y zonas periorbitarias y/u orbitaria (Uraga *et al.* 2019). El área ocular puede ser el único sitio afectado, presentándose con dermatitis periorbitaria unilateral o queratoconjuntivitis, denominada “ojo de Nairobi” (Zargari *et al.* 2003; Karthikeyan y Kumar 2017).

Histopatológicamente a las 12 horas se describe una dermatitis eosinofílica con infiltración de eosinófilos y neutrófilos en dermis (Uraga *et al.* 2019). Posteriormente las lesiones muestran espongirosis neutrofílica y edema intracelular que conducen a la degeneración reticular de la epidermis y la formación de vesículas intraepidérmicas (Oborski *et al.* 2015), el contenido de la vesícula está compuesto por células epiteliales necróticas, fibrina y neutrófilos (Frank y Kanamitsu 1987). A continuación, puede haber degeneración reticular con células acantolíticas dispersas, con gran número de neutrófilos intraepidérmicos y áreas de necrosis confluyente. Las lesiones más antiguas presentan acantosis irregular y palidez de los queratinocitos superficiales, con escamas paraqueratóticas suprayacentes que contienen un exudado neutrofílico (Singh y Ali 2007). Al 14° día, se describe la curación casi completa

con nuevas capas celulares cubiertas de costra necrótica que curan completamente al 30° día (Uraga *et al.* 2019).

El diagnóstico es clínico, pudiendo realizarse estudios histopatológicos en los casos dudosos. Dentro de los diagnósticos diferenciales se describe, herpes zóster, herpes simple, impétigo ampollar, dermatitis por contacto, varicela, dermatitis herpetiforme, dermatitis artefacta y quemaduras por líquidos (Banney *et al.* 2000; Pagotto *et al.* 2013). Frecuentemente la lesión es descubierta por los pacientes al despertar y el contacto con el animal suele pasar desapercibido, por lo que frecuentemente se sospecha de patologías más severas (Uraga *et al.* 2019).

Debe tratarse como una dermatitis de contacto, se debe eliminar inmediatamente la sustancia irritante con abundante agua y jabón, se sugiere la aplicación de compresas húmedas y frías, seguidas por el uso de antihistamínicos vía oral y corticoides tópicos, útiles para el alivio de los síntomas, por el término de 7 a 10 días, momento en que se forman las costras. Se plantea el uso de antisepsia local con Borato de Sodio (Vidal Haddad 2014). Los corticoides sistémicos deben ser considerados en casos severos. Se plantea el uso de sulfadiazina para manejo sintomático a nivel local quedando reservado el uso de antibióticos sistémicos en caso de sobreinfección bacteriana (Zargari *et al.* 2003; Uraga *et al.* 2019). Se sugiere para evitar el contacto con el animal, aprender a reconocerlo y evitar su manipulación o aplastarlo contra las áreas expuestas de la piel. Para evitar el contacto se sugiere mantener las puertas cerradas y el uso de telas mosquiteras en puertas y ventanas. Examinar paredes sobre todo en cercanía de luces para evitar el contacto accidental. Para la prevención y control no se recomienda el uso de insecticidas en grandes áreas debido a que los sitios en los que habitan pueden estar muy dispersos y aislados entre sí, siendo difícil determinar exactamente dónde pulverizar (INTA 2016a). Debe informarse a la población sobre la forma de evitar el contacto y alejarlo de las viviendas, como por ejemplo mediante la disminución de las luces exteriores y el uso de luces amarillas para disminuir su atracción. Otras medidas son dormir debajo de un mosquitero, preferentemente tratado con Permetrina y utilizar una red o malla debajo de las luces para evitar que el insecto caiga sobre los humanos. Una vez generado el contacto se sugiere retirar al animal con un elemento inerte sin aplastarlo e inmediatamente realizar lavado del área evitando manipular las lesiones o frotarse los ojos (Banney *et al.* 2000).

De haberse generado el aplastamiento del animal, lavar la zona por arrastre con abundante agua y jabón en forma inmediata, ya que la toxina tarda en penetrar y, evitar el rascado (Uraga *et al.* 2019). Si se levantan carcasas de animales muertos, no deben manipularse con las manos, ya que la pederina permanece activa y en ciertas condiciones ese contacto también puede generar lesiones. Usar guantes y palas que deben luego lavarse bien, al menos, con agua corriente.

Conclusión

Debe plantearse esta patología, de diagnóstico fundamentalmente clínico, como diagnóstico diferencial, ante la presencia de lesiones eritemato vesiculares predominantemente en sitios expuestos, de inicio súbito, con ardor o sensación urente, con o sin el antecedente claro de contacto con el animal, teniendo en cuenta la historia epidemiológica y las variables climatológicas y estacionales, lo que permiten hacer un diagnóstico correcto y un tratamiento rápido y acorde, que se asocia con disminución de los síntomas, evitando la posibilidad de complicaciones y la realización de tratamientos innecesarios a partir de diagnósticos erróneos. Por ser una patología evitable, es fundamental saber reconocer al animal e identificar los factores asociados a su presencia, así como evitar su contacto y su manipulación o su compresión contra la piel. De generarse el contacto, se indica retirar al animal con un elemento inerte sin aplastarlo y posteriormente realizar lavado con agua y jabón e iniciar el tratamiento sintomático, de ser requerido, evitando manipular las lesiones.

Agradecimientos. A Gustavo F. Durán, Diego A. Rosa y Miriam Martorano, por autorizar el uso de las fotos de especímenes de *Paederus* sp. de su autoría expuestas en este artículo.

Bibliografía

- Albuquerque HN, Leite CF, Albuquerque ICS, Cavalcanti MLF. 2008. Contribuição ao estudo dos potós (*Paederus* sp.) em dois bairros da cidade de Campina Grande-PB. BIOFAR. Rev Biol Far. 3(1): 26-37.
- Bakran-Lebl K, Harmankaya K, Fuehrer HP, Heidenreich E, Marton L, Zechmeister T, Allerberger F, Preusser M. 2022. Dermatitis linearis outbreak associated with *Paederus balcanicus* in Austria. Wien Klin Wochenschr. 134:511–515.
- Banney LA, Wood DJ, Francis GD. 2000. Whiplash rove beetle dermatitis in central Queensland; Australasian Journal of Dermatology. 41: 162-167.

Barriga Tuñon JT. 2009. Coleóptera Neotropical. Disponible en: http://www.coleoptera-neotropical.org/paginas/2_PAISES/Argentina/Staphylinoida/staph-vras_arg.html. Citado el 12/12/2022.

Blackwelder RE. 1944. Checklist of the coleopterous insects of México, Central America, The West Indies, and South America (Scymaenidae, Pselaphidae, Micropeplidae, Scaphidiidae, Staphylinidae). U.S. National Museum Bull. 185 (1):87-99, 100-168.

Brega A, Falaschi A, De Carli L, Pavan M. 1968. Studies on the Mechanism of Action of Pederine. The Journal of Cell Biology. 36(3): 485-496. doi: 10.1083/jcb.36.3.485

Dallas ED. 1935. Dermatitis causadas por Coleopteros del género *Paederus* (Staphylinidae). Revista Chilena de Historia Natural. 219-224.

Davidson SA, Norton SA, Carder MC, Debboun M. 2009. Outbreak of dermatitis linearis caused by *Paederus ilsaе* and *Paederus iliensis* (Coleoptera: Staphylinidae) at a military base in Iraq. 6-15.

Frank JH, Kanamitsu K. 1987. *Paederus*, Sensu Lato (Coleoptera: Staphylinidae): Natural History And Medical Importance. J. Med. Entomol. 24 (2): 155-191.

[INTA] Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria [Internet]. 2016 a. Última vista: el 14 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://inta.gob.ar/noticias/dermatitis-por-Paederus-cuando-los-insectos-usan-armas-quimicas>.

[INTA] Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria [Internet]. 2016 b. Última vista: 14 de di-

ciembre de 2022. https://inta.gob.ar/sites/default/files/adulto_de_Paederus.png última vista: 20 de diciembre de 2022.

Karthikeyan K, Kumar A. 2017. *Paederus* dermatitis. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology. 83 (4): 424-431.

Kellner RLL. 2002. Molecular identification of an endosymbiotic bacterium associated with pederin biosynthesis in *Paederus sabaeus* (Coleoptera: Staphylinidae). 32(4):389-395.

Oborski MR, Capelli L, Montardit AL, Carabajal G, Mazzini MA. 2015. Dermatitis de contacto por *Paederus*. Dermatol. Argent. 21 (1): 56-58.

Pagotto B, Plafnik R, Castillo A, Cionci J, Abad ME, Cabanillas MS, Larralde M. 2013. Dermatitis de contacto por *Paederus* en un niño de 12 años. Arch Argent Pediatr. 111(3): e66-e68.

Singh G, Ali SY. 2007. *Paederus* dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 73:13-15.

Uraga E, Briones MC, Silva ML. 2019. Dermatitis por *Paederus*: una revisión del cuadro y descripción de sus patrones dermatoscópicos. Med Cutan Iber Lat Am. 47(2): 92-102.

Vidal Haddad J. 2014. "Sign of the kiss" in dermatitis caused by vesicant beetles ("potós" or *Paederus* sp.). An. Bras. Dermatol. 89(6): 996-997.

Zargari O, Asadi AK, Fathalikhani F, Panahi M. 2003. *Paederus* dermatitis in northern Iran: A report of 156 cases. International Journal of Dermatology. 42: 608-612.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Integra, desde el año 2007, el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través de SciELO Argentina.

Acta Toxicológica Argentina tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, imágenes, resúmenes de tesis, cartas al editor y noticias.

Los artículos originales son trabajos de investigación completos y deben presentarse respetando las siguientes secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados y Discusión (que pueden integrar una sección conjunta).

Los reportes de casos son descripciones de casos clínicos que por sus características signifiquen un aporte importante a la Toxicología.

Las comunicaciones breves son trabajos de menor extensión pero con connotación toxicológica novedosa y que signifiquen un aporte al campo toxicológico.

Las revisiones o actualizaciones comprenden trabajos en los cuales se ha realizado una amplia y completa revisión de un tema importante y/o de gran interés actual en los diferentes campos de la toxicología.

Los artículos de divulgación y artículos especiales son comentarios de diversos temas de interés toxicológico.

Las notas técnicas son descripciones breves de técnicas analíticas o dispositivos nuevos avalados por trabajos experimentales concluyentes.

Las imágenes en Toxicología pueden corresponder a imágenes relacionadas con la toxicología, desde lo artístico a los aspectos biológicos: plantas tóxicas, hongos tóxicos, animales venenosos, animales ponzoñosos, floraciones algales, químicos, alteraciones ambientales, casos clínicos, diagnóstico por imágenes (radiografía, electrocardiogramas, ecografías, angiografía, tomografía, resonancia magnética, microscopía óptica o electrónica, etc.).

El objetivo de la Sección Imágenes en Toxicología es la publicación de imágenes originales

(1-2 figuras de alta calidad) o clásicas interesantes o hallazgos inusuales que faciliten el diagnóstico clínico, de laboratorio o eco-epidemiológico de causas con origen toxicológico. Las imágenes pueden no ser excepcionales, pero sí ilustrativas.

El título debe ser corto y descriptivo. Si la imagen es una imagen clínica, el texto debería ser una descripción de la presentación del paciente seguida por puntos relevantes explicativos y el diagnóstico final. Las imágenes deberían incluir una leyenda descriptiva. Si la imagen corresponde a otros puntos de la toxicología, se debe incluir una breve descripción del contexto de la misma en el texto.

Por favor, utilice flechas o signos para identificar los puntos de interés en la imagen. En los casos clínicos remueva cualquier información de identificación del paciente.

El máximo de palabras recomendado es: resumen 200, texto 1000 y no más de 12 referencias. Se aceptará un máximo de 3 autores por imagen.

En caso que la imagen no sea original, debe acompañarse de la autorización del propietario o de quien posea los derechos de la misma, lo que debe estar indicado en la nota que se presente al Comité Editorial de *Acta Toxicológica Argentina*.

Los resúmenes de tesis: son resúmenes ampliados que describen tesis de Maestría o Doctorales aprobadas. Estas deben incluir copia de la aprobación de la tesis con la declaración jurada del autor y su director. El texto no debe superar los 1000 caracteres.

Acta Toxicológica Argentina (en adelante *Acta*), publicará contribuciones en español, portugués y/o inglés. Todas serán evaluadas por al menos dos revisores; la selección de los mismos será atributo exclusivo de los editores. Este proceso determinará que el mencionado Comité opte por rechazar, aceptar con cambios o aceptar para su publicación el trabajo sometido a su consideración. La identidad de autores y revisores se mantendrá en forma confidencial.

Envío de manuscritos

El envío de manuscritos se realizará a través de la sección de *Acta Toxicológica Argentina* en la página web de la Asociación Toxicológica Argentina (<https://toxicologia.org.ar/formulario>)

acta/).

Gratuidad de las publicaciones

El envío, revisión, edición y publicación de cualquier tipo de material técnico científico o de divulgación aceptado por Acta Toxicológica Argentina es totalmente gratuito para los autores, no debiendo estos abonar ningún tipo de costo para su publicación ni para ninguna de las etapas previas.

Derechos de autor

Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de autor y garantizan a la revista el derecho de ser la primera publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho sobre sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, HYPERLINK "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Derechos de publicación

Los autores retienen los derechos de publicación. Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de publicación y garantizan a la revista el derecho de ser el primer sitio de publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho para publicar sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Aspectos generales en la preparación del manuscrito para artículo original

Los manuscritos deberán redactarse con procesador de texto (Microsoft Word versión 2003 o superior), a doble espacio (incluso los resúmenes, referencias y tablas) con un tamaño

mínimo de letra Arial en 12 puntos. Las páginas deberán numerarse desde la portada. Las letras en negrita o itálica se usarán sólo cuando corresponda.

En la primera página se indicará: título del trabajo, apellido, nombre de autor 1; apellido, nombre de autor 2; apellido, nombre de autor 3; etc.; lugar de trabajo (nombre de la institución y dirección postal); de haber autores con distintos lugares de trabajo se colocarán superíndices numéricos -no encerrados entre paréntesis- junto a los nombres, de manera de identificar a cada autor con su respectivo lugar de trabajo; fax y/o correo electrónico del autor responsable de la correspondencia (que se indicará con un asterisco en posición de superíndice ubicado junto al nombre).

En la segunda página se incluirá el título en inglés y el resumen en el idioma del artículo y en inglés, seguido cada uno de ellos de una lista de tres a seis palabras clave, en el idioma correspondiente. Si el trabajo estuviese escrito en inglés, deberá tener un resumen en español. Las palabras clave iniciarán con mayúscula e irán separadas por punto y coma.

Introducción. Incluirá antecedentes actualizados acerca del tema en cuestión y los objetivos del trabajo definidos con claridad.

Materiales y métodos. Contendrá la descripción de los métodos, aparatos, reactivos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente para permitir la reproducción de los experimentos.

Consideraciones éticas. En todos los estudios clínicos se deberá especificar el nombre del Comité de Ética e Investigación que aprobó el estudio y que se contó con el consentimiento escrito de los pacientes. En todos los estudios con organismos no humanos, se deberán especificar los lineamientos éticos con respecto al manejo de los mismos durante la realización del trabajo.

Análisis estadístico. Se deberán informar las pruebas estadísticas con detalle suficiente como para que los datos puedan ser verificados por otros investigadores y fundamentar el empleo de cada una de ellas. Si se utilizó un programa estadístico para procesar los datos, éste deberá ser mencionado en esta sección.

Resultados. Se presentarán a través de una de las siguientes formas: en el texto, o mediante tabla/s y/o figura/s. Se evitarán repeticiones y se destacarán sólo los datos importantes. Se dejará para la sección Discusión la interpretación más extensa.

Las **tablas** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos, con las leyendas y/o aclaraciones que correspondan al pie. Las llamadas para las aclaraciones al pie se harán empleando números arábigos entre paréntesis y superíndice. Sólo los bordes externos de la primera y la última fila y la separación entre los títulos de las columnas y los datos se marcarán con línea continua. No se marcarán los bordes de las columnas. Asegúrese que cada tabla sea citada en el texto. Las **figuras** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos. Los dibujos deberán estar en condiciones que aseguren una adecuada reproducción. Los gráficos de barras, tortas o estadísticas deberán tener formato GIF. Los números, letras y signos tendrán dimensiones adecuadas para ser legibles cuando se hagan las reducciones necesarias. Las referencias de los símbolos utilizados en las figuras deberán ser incluidas en el texto de la leyenda.

Las **fotografías** deberán ser realizadas en blanco y negro, con buen contraste, en papel brillante y con una calidad suficiente (mínimo 300 dpi) para asegurar una buena reproducción. Los dibujos originales o las fotografías tendrán al dorso los nombres de los autores y el número de orden escritos con lápiz.

Las fotos para la versión electrónica deberán ser realizadas en el formato JPEG o GIF, con alta resolución. Tanto las figuras como las fotografías deberán ser legibles. El tamaño mínimo será media carta, es decir, 21 x 15 cm, a 300 dpi. En todos los casos se deberá indicar la magnificación utilizada (barra o aumento).

Los epígrafes de las figuras se presentarán exclusivamente en una hoja aparte, ordenadas numéricamente y deberán expresar específicamente lo que se muestra en la figura.

Abreviaturas. Se utilizarán únicamente abreviaturas normalizadas. Se evitarán las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Unidades de medida. Las medidas de longitud, talla, peso y volumen se deberán expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro). En los manuscritos en español los números decimales deben indicarse con coma, y los miles con punto. En los manuscritos en inglés, los decimales deben indicarse con punto y los miles, con coma.

Las temperaturas se facilitarán en grados Cel-

sus y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los editores podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Nomenclatura. En el caso de sustancias químicas se tomará como referencia prioritaria a las normas de la IUPAC. Los organismos se denominarán conforme a las normas internacionales, indicando sin abreviaturas el género y la especie en itálica.

Discusión. Se hará énfasis sobre los aspectos del estudio más importantes y novedosos y se interpretarán los datos experimentales en relación con lo ya publicado. Se indicarán las conclusiones a las que se arribó, evitando la reiteración de datos y conceptos ya vertidos en secciones anteriores.

Agradecimientos. Deberán presentarse en letra Arial con un tamaño de 10 puntos y en un sólo párrafo.

Bibliografía

Parte 1: citas en texto

El nombre del autor y el año de publicación aparecen entre paréntesis al final de la oración:

Este reclamo fue refutado más tarde (Jones 2008).

Si el nombre del autor se menciona claramente en el texto, puede seguirse directamente por el año de publicación, entre paréntesis:

Jones (2008) luego refutó esta afirmación.

Si tanto el nombre del autor como el año se mencionan claramente en el texto, no es necesario incluir una referencia entre paréntesis:

En 2008, Jones refutó esta afirmación.

Si está citando una parte específica de un documento (por ejemplo, una cita directa o una figura, gráfico o tabla), incluya el número de página en la que se encuentra esa información:

"Estos resultados contradicen claramente los publicados en 2004 por el laboratorio Smith". (Jones 2008, p. 56).

Más de un autor

Si un documento tiene dos autores, incluya ambos apellidos separados por "y". Para trabajos con tres o más autores, incluya solo el nombre del primer autor, seguido de "et al.":

... (Andrews y Gray 1995).
... (Gómez et al. 2003).

Múltiples obras de diferentes autores.

Si cita varias fuentes a la vez, enumérelas en orden cronológico, o alfabéticamente si se publicaron dos o más obras en el mismo año, y separe cada una con un punto y coma:

... (Samson 1963; Carter y Bowles 1975; Grimes 1975; Anderson et al. 1992).

Múltiples obras del mismo autor publicadas en el mismo año.

Si está citando dos o más obras escritas por el mismo autor en el mismo año, agregue un identificador (a, b, c...) para distinguirlas. Use los mismos identificadores en la lista de referencia:

... (Dubois 1976a; Dubois 1976b).
Dubois J. 1976a. Detección de tendencias en...
Dubois J. 1976b. Patrones de distribución de...

Citando una fuente secundaria o indirecta

Si desea citar una fuente que se cita en otro documento, siempre es mejor consultar y luego citar la fuente original. Sin embargo, si no puede localizar y verificar el documento fuente original, debe citar la fuente secundaria y al mismo tiempo reconocer al autor de la idea original tanto en la cita en el texto como en la referencia final:

... (Rawls 1971, citado en Brown 2008)
Rawls J. 1971. A Theory of Justice. Cambridge (MA): Belknap Press. Cited in: Brown PG. 2008. The Commonwealth of Life: Economics for a Flourishing Earth. 2nd ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Organizaciones como autores

Si el autor de un documento es una organización, corporación, departamento de gobierno, universidad, etc., use una forma abreviada de la organización en la cita en el texto, reteniendo la primera letra de cada palabra en el nombre, o alguna otra reconocida abreviatura:

... (FAO 2006).

Parte 2: lista de referencias

La lista de referencias se encuentra al final de su trabajo e incluye información bibliográfica completa de todas las fuentes citadas en el texto. Las referencias se enumeran en orden alfabético por apellido del primer autor.

Componentes de referencias en la lista de referencias.

Los siguientes componentes, si están disponibles, se incluyen al citar una fuente, en la siguiente secuencia:

Libros y otras monografías.

Autor (es) o Editor (es)
Año de publicación
Título
Contenido o designador medio
Edición
Autor (es) secundario (s)
Lugar de publicación
Editor
Paginación
Serie

Artículos de revistas y periódicos.

Autor (es)
Año de publicación
Título del artículo
Contenido o designador medio
Título de revista o periódico
Volumen
Número
Paginación

Autor (es) o Editor (es)

Enumere los apellidos e iniciales de los autores en el orden en que aparecen en el documento original, y separe cada uno con una coma.

Mary-Beth Macdonald y Laurence G. Kaufman se convierten en Macdonald MB, Kaufman LG.

Si el documento tiene editores en lugar de autores, coloque los apellidos y las iniciales seguidos de una coma y "editor (es)":

Macdonald MB, Kaufman LG, editores.

Más de diez autores.

Incluya siempre los nombres de los primeros diez autores. Si hay más de diez, incluya solo los primeros diez nombres de autores, seguidos de una coma y "et al".

Autor (es) secundario (s)

Los autores secundarios incluyen traductores, ilustradores, editores o productores, y pueden incluirse en la referencia, además de los autores principales, después del título del libro:

Márquez GG. 1988. Amor en tiempos del cólera. Grossman E, traductor. Nueva York...

Organizaciones como autores

El nombre completo de la organización debe identificarse en la lista de referencias, pero precedido por la abreviatura utilizada en el texto, entre corchetes. Ordene la referencia alfabéticamente por el nombre completo, no por el acrónimo:

[FAO] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. 2006. Género y derecho: los derechos de las mujeres en la agricultura...

Título

Incluya tanto el título como los subtítulos, conservando la puntuación utilizada en el documento original. Para libros y títulos de artículos de revistas, escriba en mayúscula solo la primera palabra, así como los nombres propios, siglas e iniciales. Todas las palabras importantes en los títulos de las revistas pueden escribirse en mayúscula:

Libro: Cultivo de células vegetales: métodos esenciales
Revista: Canadian Journal of Animal Science

Designador de contenido

Los designadores de contenido describen el formato de un documento y pueden usarse para proporcionar información adicional con respecto a la naturaleza de un documento (por ejemplo, disertaciones, tesis, bibliografías y ciertos tipos de artículos de revistas, como editoriales, cartas al editor, noticias, etc.) Los designadores de contenido aparecen entre corchetes directamente después del título:

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. Montreal...

Designador medio

Los designadores medios indican que el documento está en un formato no impreso, como "microfichas", "CD-ROM" o "Internet". Se re-

quieren designadores medios y aparecen entre corchetes directamente después del título:

Gooderham CB. 1917. Enfermedades de las abejas [microfichas]. Ottawa...

Lugar de publicación y editorial

El lugar de publicación se refiere a la ciudad donde se encuentra el editor. Esta información generalmente se encuentra en la portada del libro en cuestión, o en el registro del catálogo McGill. Si no se puede encontrar un lugar de publicación, use las palabras [lugar desconocido] entre corchetes. Si aparece más de una ciudad, use solo la primera que aparezca. Ciertas ciudades pueden estar solas (por ejemplo, Nueva York), pero para evitar confusiones, se puede escribir el nombre del país o incluir el código de país ISO de 2 letras (por ejemplo, Reino Unido: GB). Para ciudades canadienses o estadounidenses, se puede incluir el código de provincia o estado de dos letras.

Paginación

Si usa solo una parte de un trabajo publicado (es decir, un artículo de revista o un capítulo de libro), indique la paginación de la sección a la que se refiere. La paginación es opcional si se refiere a todo el trabajo.

Serie

Si el documento es parte de una serie, debe agregar el título de la serie y el número de volumen al final de la entrada.

Parte 3: ejemplos (impresos)

Artículo de revista

Autor (es). Año. Título del artículo. Nombre de la revista Volumen (Edición): páginas.

Holmberg S, Osterholm M, Sanger K, Cohen M. 1987. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. New England Journal of Medicine. 311(2): 617-622.

Libro

Autor (es). Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

Carson R. 1962. Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin.

Capítulo en un libro

Autor (es). Año. Título del capítulo. En: Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

pags. Páginas del capítulo.

Carson R. 1962. Earth's green mantle. En: Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin. p. 63-83.

Libro editado

Nombre (s) del editor, editores. Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial.

Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. 2007. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan.

Capítulo o artículo en un libro editado

Autor (es). de la parte. Año. Título del capítulo. En: Nombre (s) del editor, editores. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial. pags. Páginas del capítulo.

Banerjee A. 2007. Joint forest management in West Bengal. In: Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan. p. 221-260.

Artículo en un diccionario o enciclopedia.

Cite como lo haría un artículo en un libro editado; Si no se especifica el autor de la parte, el editor asume el lugar del autor.

Libro en serie

Autor (es). Año. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial. (Título de la serie; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. Antimicrobial drug discovery: emerging strategies. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI. (Advances in molecular and cellular microbiology; vol.22).

Tesis o disertación

Autor (es). Año. Título [designador de contenido]. [Lugar de publicación]: Editorial (a menudo una universidad).

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [tesis]. [Montreal (QC)]: McGill University.

Documentos de conferencia o actas

Autor (es). Año. Título del trabajo. En: Nombre (s) del editor, editores. Título del volumen. Número y nombre de la conferencia; fecha de la

conferencia; Lugar de la conferencia. Lugar de publicación: Editorial. pags. Páginas.

Clarke A, Crame JA. 2003. Importance of historical processes in global patterns of diversity. En: Blackburn TM, Gaston KJ, editors. Macroecology: concepts and consequences. Proceedings of the 43rd annual symposium of the British Ecological Society; 2002 Apr 17-19; Birmingham. Malden (MA): Blackwell. p. 130-152.

Parte 4: ejemplos (electrónicos)

La proliferación de información electrónica ha introducido nuevos desafíos, ya que los documentos pueden existir en varios formatos diferentes. Las fuentes electrónicas se citan de la misma manera que sus contrapartes impresas, con algunos elementos específicos de Internet agregados: un designador medio (consulte la descripción anterior), la fecha en que el documento se modificó o actualizó por última vez (si está disponible), la fecha citada y el URL del documento o DOI (identificador de objeto digital). Las opiniones difieren sobre la mejor manera de citar artículos de revistas electrónicas. Generalmente, un artículo electrónico basado en una fuente impresa, en formato PDF, se considera inalterable y se cita como un artículo impreso.

Al ver artículos de revistas en línea, los enlaces que aparecen en el cuadro de dirección de su navegador pueden ser temporales y dejarán de funcionar después de unos días. Muchas bases de datos y editores proporcionarán un enlace permanente o persistente, o buscarán el DOI (identificador de objeto digital) del artículo, que a menudo aparece junto con el resto de la información de citas.

Artículo electrónico en formato PDF.

Los artículos en formato pdf, basados en una fuente impresa, pueden citarse como un artículo de revista impresa (ejemplo en la Parte 3).

Artículo electrónico en formato HTML o de texto.

Autor (es) Año. Título del artículo. Nombre de la revista [designador medio]. [fecha actualizada; fecha de cita]; Volumen (Edición): páginas (si están disponibles). Disponible en: URL o DOI

Woolf D, Amonette JE, Street-Perrott FA, Lehmann J, Joseph S. 2010. Sustainable bio

char to mitigate global climate change. Nature Communications [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2010]; 1(Art. 56). Disponible en: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n5/full/ncomms1053.html>

Libro electrónico

Autor (es) o Editor (es). Año. Título del libro [designador medio]. Edición. Lugar de publicación: editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [citado el 22 de abril de 2010]. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Artículo en un diccionario electrónico o enciclopedia.

Cita como lo harías con un artículo en un libro electrónico

Allaby M, editor. 2006. photosynthesis. In: Dictionary of Plant Sciences [Internet]. Rev. ed. Oxford: Oxford University Press; [citado el 31 de agosto de 2010]. Disponible en: www.oxfordreference.com/views/ENTRY.html?subview=Main&entry=t7.e5147

Sitio web

Título del sitio web [designador medio]. Fecha de publicación. Lugar de publicación: Editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [actualizado al 30 de marzo de 2007; citado el 11 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Documento en línea

Autor (es) Fecha de publicación. Título [designador medio]. Edición. Lugar de publicación: Editorial; [fecha actualizada; fecha de cita]. Disponible en: URL

Kruse JS. 2007. Framework for sustainable soil management: literature review and synthesis [Internet]. Ankeny (IA): Soil and Water Conservation Society; [citado el 3 de agosto de 2008]. Disponible en: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdf>

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) is the official publication for scientific promotion of the *Asociación Toxicológica Argentina*. It is a member of the *Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas* (Basic Core of Argentinean Scientific Journals) since 2007. Full articles can be accessed through SciELO Argentina electronic library.

The goal of *Acta Toxicológica Argentina* is to publish articles concerning all areas of Toxicology, including original articles, case reports, short communications, revisions, popularization of science articles, technical notes, images, thesis summaries, letters to the editor and relevant news.

Original articles must detail complete research and should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion (the last two can be combined into one section).

Case reports include description of clinical case studies which represent a contribution to the field of Toxicology.

Short communications are brief, concise articles that contribute to the respective area of Toxicology.

Revisions or updates comprise studies where an extensive revision of a topic of current importance and/or interest has been carried out.

Articles concerned with popular science and special articles can comment on a broad range of toxicological topics.

Technical notes should briefly describe new devices or analytical techniques validated by conclusive experimental studies.

Images in Toxicology may be images related with Toxicology from the artistic to the biological and medical aspects: toxic plants, toxic fungi, venomous animals, poisonous animals, algal bloom, chemicals, environmental ecotoxicological alterations, clinic cases, diagnostic images (radiograph, electrocardiogram, echography, angiography, tomography, magnetic resonance Image, optic or electron microscopy, etc).

The objective of the Section of Images in Toxicology is the publication of original images (1-2 high quality figures) of classic, interesting or unusual findings that facilitate the clinical, laboratorial or eco-epidemiological diagnosis of toxicological origin.

Such images should be not necessarily exceptional, but illustrative.

The title should be short and descriptive. If the image is a clinic image, text should be a description of the patient presentation, followed by relevant explicative points and the final diagnosis. Images should include a descriptive legend. If the image is of other fields of the toxicology, a brief description of the context should be included in the text.

Please use labels and arrows to identify points of interest on the image. In clinical cases remove any identifying patient information.

Maximum word guidance: abstract 100 words, text 1000 words. The number of references should not be over 12.

No more than three authors may be listed.

If the image is not original, the authorization of the author or whom posses the copyright must be added in the presentation letter to be presented to the Editorial Committee of *Acta Toxicológica Argentina*.

Thesis summaries are sufficiently detailed abstracts of approved doctoral or magisterial thesis. They must include a copy of acceptance and a sworn statement by the author and director, and should not exceed 1,000 characters.

Articles can be submitted to *Acta Toxicológica Argentina* (henceforth *Acta*) in Spanish, Portuguese or English. All submissions will be evaluated by at least two independent reviewers, selected by the editors. The Editorial board will base its decision to reject, accept with changes or accept for publication the submitted article on these reviews. The identity of authors and reviewers will not be disclosed throughout this process.

Submission of manuscripts

Submission of manuscripts will be made through *Acta Toxicológica Argentina* section in the website of the Argentine Toxicological Association (<https://toxicologia.org.ar/formulario-acta/>).

Free publishing costs

The submission, reviewing, editing and publishing of any kind of scientific or technical material or of any disclosure material accepted by *Acta Toxicológica Argentina* is totally free for authors, not having to pay any cost for its publication or for any of the previous stages.

Copyright

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain copyright on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the rights of their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (always recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of its reproduction for commercial purposes, according to this kind of CC license.

Publishing rights

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain the license of their article and the publication rights on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the license and rights to their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License <http://creativecommons.org/licenses/bync/2.5/ar/>. They can freely share their work (recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of reproduction of the work published for commercial purposes, according to this kind of CC license.

General guidelines in the preparation of manuscripts for original articles

Articles must be written using a word processor (Microsoft Word 2003 or higher) with double-spacing throughout (including abstract, references and tables), and a minimum letter size of Arial 12. Manuscripts must contain page numbers on each page from the first page. The use of bold and italic letters must be limited to the bare minimum necessary.

First page should contain the article title, full name, surname, name author 1; surname, name author 2; surname, name author 3; etc. and affiliations of all authors, workplace (name of institution and postal address; if it differs between authors, numerical superscripts, not in parentheses, next to each author should be used to identify it); fax and/or e-mail address of the corresponding author (signaled by a subscript asterisk next to the name).

Second page must include an English title and the abstract, both in the language of submission and in English, each followed by three to six keywords in the corresponding language.

If the article is written in English, then the abstract in Spanish must be provided. Keywords must be headed by capital letters and separated by semicolons.

Introduction. It should include updated background references and clearly stated study goals.

Materials and methods. This section should describe the methods, devices, reagents and procedures used, sufficiently detailed to enable the experiments to be reproduced.

Ethical considerations. All clinical studies must specify the name of the Ethics and Research Committee responsible for the approval of the study, as well as the patients' written consent. Studies involving non human experimental subjects must give assurance that ethical guidelines for the protection of animal handling and welfare were followed.

Statistical analysis. The statistical tests employed should be properly explained and justified to allow verification by other researchers. If statistical software was used to process data, it should be mentioned.

Results can be showed through one of the following formats: text, tables or figures. Authors should avoid repetition, and only the relevant data should be presented. An extensive interpretation of the results should be left for the Discussion section.

Tables must be typed in separate pages and numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Legends or explanations should be included as footnotes. Marks for footnotes must be superscript Arabic numerals in parentheses. Continuous lines may be only used for the outer borders of the first and last row and to separate columns and data titles, not for outer borders of columns. Please make sure that each table is cited in the text.

Figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and presented in separate pages. Drawings must be of good enough quality to ensure adequate reproduction. Bar, pie or statistical charts must be prepared in GIF format. Numbers, letters and signs within figures must be of the appropriate size to be legible when the final sizing takes place. All signs used must have a reference in the figure caption.

Black-and-white only **photographs** should have proper contrast and a minimum resolution of 300 dpi. Submit all original drawings and photographs in glossy paper with the authors' name and figure number written in pencil in the

back. For the electronic submission, photographs should be in high resolution JPEG or GIF formats. Both figures and photographs must be clearly legible. The minimum size for figures is half-letter paper size (21 x 15 cm) at 300 dpi. Magnification must be indicated whether by a scale bar or the magnification number.

Present figure captions in a separate page, accordingly numbered. Only the elements visible in the corresponding figure must be included in the caption.

Abbreviations. Authors should only use conventional abbreviations, avoiding their use in the title and abstract. When an abbreviation is first introduced in the text it must be preceded by the full term, except in the case of unit measures.

Unit measures. Length, size, weight and volume measures should be expressed according to the metric system (meter, kilogram, liter or their decimal multiples). Temperatures will be provided in degrees Celsius; blood pressure in millimeters of mercury. Decimals should be indicated by a point and thousands by a comma.

All hematological and biochemical parameters should follow the metric system, according to the International System of Units (SI). However, editors could require that alternate units be provided before publication.

Nomenclature. For chemicals, authors should primarily adhere to IUPAC norms. Designate organism names according to international norms by stating the unabbreviated genus and species in italic.

Discussion. Emphasis should be placed on the most relevant and novel aspects of the study. Interpret experimental data in terms of previous published findings. Include conclusions without repeating data and concepts stated elsewhere.

Acknowledgements. Limit to a single paragraph, using Arial 10 lettering.

References.

Part 1: in-text citations

The author's name and the year of publication are listed in parentheses at the end of the sentence:

This claim was later refuted (Jones 2008).

If the author's name is clearly mentioned in the text, it can be directly followed by the year of publication, in parentheses:

Jones (2008) later refuted this claim.

If both the author name and year are clearly mentioned in the text, there is no need to include a parenthetical reference:

In 2008, Jones refuted this claim.

If you are citing a specific part of a document (e.g. a direct quotation, or a figure, chart or table), include the page number on which that information is found:

"These results clearly contradict those published in 2004 by the Smith lab." (Jones 2008, p. 56).

More than one author

If a document has two authors, include both surnames separated by "and". For works with three or more authors, include only the first author name, followed by "et al.":

... (Andrews and Gray 1995).

... (Gomez et al. 2003).

Multiple works by different authors

If you are citing several sources at once, list them in chronological order, or alphabetically if two or more works were published in the same year, and separate each one with a semicolon:

... (Samson 1963; Carter and Bowles 1975; Grimes 1975; Anderson et al. 1992).

Multiple works by the same author published in the same year

If you are citing two or more works written by the same author in the same year, add a designator (a, b, c...) to distinguish them. Use the same designators in the reference list:

... (Dubois 1976a; Dubois 1976b).

Dubois J. 1976a. Detection of trends in...

Dubois J. 1976b. Distribution patterns of...

Citing a secondary or indirect source

If you would like to cite a source that is cited in another document, it is always best to consult and then cite the original source. However, if you are unable to locate and verify the original source document, you must cite the secondary source while at the same time acknowledging the author of the original idea in both the in-text citation and end reference:

... (Rawls 1971, cited in Brown 2008)

Rawls J. 1971. A Theory of Justice. Cambridge (MA): Belknap Press. Cited in: Brown PG. 2008. The Commonwealth of Life: Economics for a Flourishing Earth. 2nd ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Mary-Beth Macdonald and Laurence G. Kaufman become Macdonald MB, Kaufman LG.

If the document has editors rather than authors, follow the names with a comma and “editor(s)”:

Macdonald MB, Kaufman LG, editors.

Organizations as authors

If the author of a document is an organization, corporation, government department, university, etc., use an abbreviated form of the organization in the in-text citation, by retaining the first letter of each word in the name, or some other recognized abbreviation:

... (FAO 2006).

Part 2: reference list

The reference list comes at the end of your paper and includes full bibliographic information for all of the sources cited in the text. The references are listed in alphabetical order by first author last name.

Components of references in the reference list

The following components, if available, are included when citing a source, in the following sequence:

Books and other monographs

Author(s) or Editor(s)

Year of publication

Title

Content or medium designator

Edition

Secondary author(s)

Place of Publication

Publisher

Pagination

Series

Journal and newspaper articles

Author(s)

Year of publication

Article title

Content or medium designator

Journal or newspaper title

Volume

Issue

Pagination

Author(s) or Editor(s)

List the last names and initials of the authors in the order in which they appear in the original document, and separate each one with a comma.

More than ten authors

Always include the names of the first ten authors. If there are more than ten, include the first ten author names only, followed by a comma and “et al.”

Secondary author(s)

Secondary authors include translators, illustrators, editors or producers, and may be included in the reference, in addition to the principal author(s), after the book title:

Marquez GG. 1988. Love in the time of cholera. Grossman E, translator. New York...

Organizations as authors

The full name of the organization must be identified in the reference list, but preceded by the abbreviation used in the text, in square brackets. Order the reference alphabetically by the full name, not the acronym:

[FAO] Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2006. Gender and law: Women's rights in agriculture...

Title

Include both the title and subtitle, retaining the punctuation used in the original document. For books and journal article titles, capitalize only the first word, as well as proper nouns, acronyms and initials. All significant words in journal titles may be capitalized:

Book: Plant cell culture: essential methods
Journal: Canadian Journal of Animal Science

Content designator

Content designators describe the format of a document, and may be used to provide additional information with regards to the nature of a document (e.g. dissertations, theses, bibliographies, and certain types of journal articles such as editorials, letters to the editor, news, etc.). Content designators appear in square brackets directly after the title:

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. Montreal...

Carson R. 1962. Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin.

Medium designator

Medium designators indicate that the document is in a non-print format, such as “microfiche”, “CD-ROM”, or “Internet”. Medium designators are required and appear in square brackets directly after the title:

Gooderham CB. 1917. Bee diseases [microfiche]. Ottawa...

Place of publication and Publisher

The place of publication refers to the city where the publisher is located. This information is usually found on the title page of the book in question, or in the McGill catalogue record. If no place of publication can be found use the words [place unknown] in square brackets. If more than one city is listed, use only the first one that appears. Certain cities may stand alone (e.g. New York), but in order to avoid confusion, the country name may be written out or 2 letter ISO country code included (e.g. United Kingdom: GB). For Canadian or U.S. cities, the two letter province or state code may be included.

Pagination

If using only part of a published work (ie. a journal article, or a book chapter), indicate the pagination of the section you are referring to. Pagination is optional if you are referring to the entire work.

Series

If the document is part of a series, you must add the series title and volume number at the end of the entry.

Part 3: examples (print)

Journal article

Author(s). Year. Article title. Journal name. Volume(Issue): Pages.

Holmberg S, Osterholm M, Sanger K, Cohen M. 1987. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. *New England Journal of Medicine*. 311(2): 617-622.

Book

Author(s). Year. Book Title. Edition. Place of Publication: Publisher.

Chapter in a book

Author(s). Year. Chapter title. In: Book title. Edition. Place of Publication: Publisher. p. Pages of the chapter.

Carson R. 1962. Earth's green mantle. In: Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin. p. 63-83.

Edited book

Editor name(s), editors. Year. Book title. Edition. Place of Publication: Publisher.

Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. 2007. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan.

Chapter or article in an edited book

Author(s) of the part. Year. Chapter title. In: Editor name(s), editors. Book title. Edition. Place of Publication: Publisher. p. Pages of the chapter.

Banerjee A. 2007. Joint forest management in West Bengal. In: Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan. p. 221-260.

Article in a dictionary or encyclopedia

Cite as you would an article in an edited book; if the author of the part is not specified, the editor assumes the place of the author.

Book in a series

Author(s). Year. Book Title. Edition. Place of Publication: Publisher. (Series title; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. Antimicrobial drug discovery: emerging strategies. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI. (Advances in molecular and cellular microbiology; vol.22).

Thesis or dissertation

Author(s). Year. Title [content designator]. [Place of Publication]: Publisher (often a university).

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [thesis]. [Montreal (QC)]: McGill University.

Conference papers or proceedings

Author(s). Year. Title of paper. In: Editor name(s),

editors. Title of Volume. Number and name of conference; date of conference; location of conference. Place of publication: Publisher. p. Pages.

Clarke A, Crame JA. 2003. Importance of historical processes in global patterns of diversity. In: Blackburn TM, Gaston KJ, editors. Macroecology: concepts and consequences. Proceedings of the 43rd annual symposium of the British Ecological Society; 2002 Apr 17-19; Birmingham. Malden (MA): Blackwell. p. 130-152.

Part 4: examples (electronic)

The proliferation of electronic information has introduced new challenges, as documents can exist in several different formats. Electronic sources are cited in the same way as their print counterparts, with some internet-specific items added: a medium designator (see description above), the date the document was last modified or updated (if available), the date cited, and the document URL or DOI (digital object identifier)

Opinions differ on how best to cite electronic journal articles. Generally, an electronic article based on a print source, in PDF format, is considered unalterable and is cited like a print article would be. Electronic articles in html or text format could easily be altered or exist in several versions, and should be cited respecting the rules for websites and other electronic documents.

When viewing journal articles online, the links that appear in your browser's address box may be temporary and will no longer work after a few days. Many databases and publishers will provide a permanent or persistent link, or, look for the article's DOI (digital object identifier), which is often listed along with the rest of the citation information.

Electronic article in PDF format

Articles in pdf format, based on a print source, can be cited like a print journal article (example in Part 3).

Electronic article in HTML or text format

Author(s). Year. Article title. Journal name [medium designator]. [date updated; date cited]; Volume(Issue): Pages (*if available*). Available from: URL or DOI

Woolf D, Amonette JE, Street-Perrott FA, Lehmann J, Joseph S. 2010. Sustainable biochar to mitigate global climate change. Nature Communications [Internet]. [cited 2010 Aug 18]; 1(Art. 56). Available from: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n5/full/ncomms1053.html>

Electronic book

Author(s) or Editor(s). Year. Book Title [medium designator]. Edition. Place of Publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [cited 2010 Apr 22]. Available from: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Article in an electronic dictionary or encyclopedia

Cite as you would an article in an electronic book

Allaby M, editor. 2006. photosynthesis. In: Dictionary of Plant Sciences [Internet]. Rev. ed. Oxford: Oxford University Press; [cited 2010 Aug 31]. Available from: www.oxfordreference.com/views/ENTRY.html?subview=Main&entry=t7.e5147

Website

Title of website [medium designator]. Date of publication. Place of publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [updated 2007 Mar 30; cited 2013 Jan 11]. Available from: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Online document

Author(s). Date of publication. Title [medium designator]. Edition. Place of publication: Publisher; [date updated; date cited]. Available from: URL

Kruse JS. 2007. Framework for sustainable soil management: literature review and synthesis [Internet]. Ankeny (IA): Soil and Water Conservation Society; [cited 2008 Aug 3]. Available from: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdf>

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) é o órgão oficial de difusão científica da Associação Toxicológica Argentina. Integra desde o ano de 2007 o Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas, tem acesso a artigos e textos completos através da SciELO Argentina. *Acta Toxicológica Argentina* tem como objetivo a publicação de trabalhos relacionados com diferentes áreas da Toxicologia, em formato de artigos originais, relatos de casos, comunicações breves, atualizações ou revisões, artigos de divulgação, imagens, resumos da tese, notas técnicas, cartas ao editor e notícias.

Os artigos originais são trabalhos de pesquisa completos e devem ser apresentados respeitando as seguintes seções: Introdução; Materiais e métodos; Resultados e Discussão (que podem integrar uma seção anexa).

Os relatos de casos são descrições de casos clínicos que tenham em suas características um significado ou aporte importante à Toxicologia.

As comunicações curtas são trabalhos de menor extensão, mas, com conotação toxicológica inovadora e com um aporte importante ao campo toxicológico.

As revisões ou atualizações compreendem trabalhos nos quais se tenha realizado uma ampla e completa revisão de um tema importante e/ou de grande interesse atual nos diferentes campos da toxicologia.

Os artigos de divulgação e artigos especiais são comentários de diversos temas de interesse toxicológico.

As notas técnicas são descrições breves de técnicas analíticas ou dispositivos novos ou apoiados por trabalhos experimentais conclusivos.

As imagens em Toxicologia podem corresponder a imagens relacionadas à toxicologia, dos aspectos artísticos aos biológicos: plantas tóxicas, cogumelos tóxicos, animais venenosos, animais venenosos, animais venenosos, florações de algas, químicos, alterações ambientais, casos clínicos, diagnóstico por imagem (raios X, eletrocardiogramas, ecografias, angiografia, tomografia, ressonância magnética, microscopia óptica ou eletrônica, etc.).

O objetivo da Seção Imagens em Toxicologia é

a publicação de imagens originais (1-2 figuras de alta qualidade) ou clássicos interessantes ou descobertas incomuns que facilitem diagnóstico clínico, laboratorial ou eco-epidemiológico com origem toxicológica.

As imagens podem não ser excepcionais, mas sim ilustrativas.

O título deve ser curto e descritivo. Se a imagem é uma imagem clínica, o texto deve ser uma descrição da apresentação do paciente seguido de pontos explicativos relevantes e o diagnóstico final. As imagens devem incluir uma legenda descritiva. Se a imagem corresponde a outros pontos da toxicologia uma breve descrição do contexto deve ser incluída no texto. Favor usar setas ou sinais para identificar pontos de interesse na imagem. Nos casos clínicos, favor remover qualquer caso de identificação de pacientes.

O máximo de palavras recomendada é: resumo 200, texto 1000 e não mais de 12 referências. Será aceito um máximo de 3 autores por imagem.

Caso a imagem não seja original, ela deve ser acompanhada pela autorização do proprietário ou quem quer que seja o proprietário dos direitos, deve ser indicada na nota a ser submetida ao Editorial ao Conselho Editorial da *Acta Toxicológica*.

Resumos de tese: Resumos ampliados que descrevem teses de Mestrado e Doutorado aprovadas. Estas devem incluir cópia da aprovação da tese com a declaração juramentada do autor e seu orientador. O texto não deve ultrapassar 1000 caracteres.

Acta Toxicológica Argentina (em adiante *Acta*) publicará contribuições em espanhol, português e/ou inglês. Todas serão avaliadas por pelo menos dois revisores; a seleção dos mesmos será atributo exclusivo dos editores. Este processo determinará que o mencionado Comitê opte por rejeitar, aceitar com alterações ou aceitar para publicação o trabalho submetido à sua consideração. A identidade dos autores e revisores será mantida de forma confidencial.

Envio de trabalhos

Os manuscritos devem ser submetidos através do *Acta Toxicológica Argentina* en la página web de la Asociación Toxicológica Argentina (<https://toxicologia.org.ar/formulario-acta/>).

Gratuidade das publicações

O envio, revisão, edição e publicação de qualquer tipo de material técnico científico ou de divulgação aceito pela *Acta Toxicológica Argentina* é completamente livre de custos para os autores, que não são obrigados a pagar nenhum tipo de custo de publicação ou para qualquer uma das etapas anteriores.

Direitos autorais

Os autores retêm os direitos da publicação. *Acta Toxicológica Argentina* é um acesso aberto e detém uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Os autores conservam os direitos de publicação e garantia à revista o direito para ser o primeiro local de publicação do trabalho. Os autores retêm o direito ao seu trabalho sob o Regras da licença CC do tipo BY-NC "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licença Pública Creative Commons que permite compartilhar o trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista, os autores podem dispor da obra para qualquer finalidade que considerem adequada, com a única exceção de sua reprodução para fins comerciais, de acordo com este tipo de licença CC.

Direitos de publicação

Os autores conservam os direitos de publicação. *Acta Toxicológica Argentina* é um acesso aberto

publicação de livre acesso e detém um Licença Pública Creative Commons (CCBY-NC). Os autores retêm os direitos de publicação direitos de publicação e conceder à revista o direito de ser a primeira ser o primeiro site de publicação da obra. do trabalho. Os autores retêm o direito de publicar seu trabalho de acordo com as regras do a licença CC BY-NC, "<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/>" Licença Pública Creative Commons que permite que o trabalho seja compartilhado, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista, com os autores os autores podem utilizar a obra para qualquer finalidade a única exceção de sua reprodução para fins comerciais de acordo com este tipo de licença CC.

Aspectos gerais na preparação do manuscrito para artigo original

Os manuscritos devem ser escritos usando um processador de texto (Microsoft Word versão 2003 ou superior), espaçamento duplo (incluindo resumos, referências e tabelas) fonte Arial e tamanho mínimo 12. As páginas devem ser numeradas a partir da página de título. Negri-

to ou itálico ou itálico deve ser usado somente quando apropriado.

Na primeira página deve ser indicado: título do artigo, nomes e sobrenome (sobrenome Autor 1, nome; sobrenome Autor 2, nome; sobrenome Autor 3, nome; etc. etc.) de todos os autores, local de trabalho (nome da instituição e endereço postal); se houver autores com diferentes locais de trabalho, os sobrescritos numéricos devem ser utilizados- não colocar entre parênteses - ao lado dos nomes, de modo a identificar cada autor com seu respectivo local de trabalho; fax e/ou e-mail do autor responsável pela correspondência (a ser indicada com um asterisco em sobrescrito ao lado do nome). A segunda página deve incluir o título em inglês e o resumo no idioma do artigo e em inglês, cada uma seguida por uma lista de três a seis palavras-chave m no idioma correspondente. Se o artigo for escrito em inglês, deve ter um resumo em espanhol. As palavras-chave devem começar com uma letra maiúscula e separados por ponto-e-vírgula.

Introdução. Deve incluir antecedentes atualizados sobre o tema em questão e objetivos do trabalho definidos com clareza.

Materiais e métodos. Deverá conter a descrição dos métodos, equipamentos, reativos e procedimentos utilizados, com detalhes suficientes para permitir a repetição dos experimentos.

Considerações éticas. Em todos os estudos clínicos deverá estar especificado o nome do Comitê de Ética e Investigação que aprovou o estudo e que foi realizado com o consentimento escrito dos pacientes. Em todos os estudos com organismos não humanos, devem estar especificadas os procedimentos éticos com respeito ao manejo dos mesmos durante a realização do trabalho.

Análises estatísticas. Devem ser informadas as provas estatísticas com detalhe suficiente para que os dados possam ser revisados por outros pesquisadores descrevendo detalhes de cada uma delas. Se for utilizado um programa estatístico para processar os dados, este deverá ser mencionado nesta seção.

Resultados. Deverão ser apresentados através de uma das seguintes formas: no texto, ou através de tabelas e/ou figura/s. Deverão ser evitadas repetições e serão destacados somente dados importantes. Deverá ser deixada para a seção Discussão a interpretação mais extensa.

As **tabelas** deverão ser apresentadas em fo-

lha à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos, com as descrições correspondentes no rodapé. Os avisos para esclarecimentos de rodapé deverão ser realizados empregando números arábicos entre parênteses e sobrescrito. Somente as bordas externas da primeira e última linhas e a separação entre os títulos das colunas e os dados deverão ser marcados com linha contínua. Não marcar as bordas das colunas. Assegurar-se de que cada tabela seja citada no texto.

As **figuras** deverão ser apresentadas em folhas à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos. Os desenhos deverão estar em condições que assegurem uma adequada repetição. Os gráficos de barras, pizza, ou estatísticas deverão estar no formato GIF. Os números, letras e sinais deverão ter dimensões adequadas para serem legíveis quando necessário reduções. As referências dos símbolos utilizados nas figuras deverão ser incluídas no texto da legenda.

As **fotografias** deverão ser feitas em branco e preto, com contraste, em papel brilhante e com qualidade suficiente (mínimo 300 dpi) para assegurar uma boa reprodução. Nos desenhos originais ou fotografias deverão constar, no verso, os nomes dos autores e número de ordem escritos com lápis.

As fotos para versão eletrônica deverão ser realizadas em formato JPEG ou TIFF, com alta resolução. Tanto as figuras quanto as fotografias deverão ser legíveis. O tamanho mínimo deverá ser de média carta, ou seja, 21 x 15 cm, a 300 dpi. Em todos os casos deverá estar indicado o aumento (barra o aumento).

O título das figuras deverá ser apresentado exclusivamente em folha à parte, ordenadas e numeradas, e deverão expressar especificamente o que mostra a figura.

Abreviaturas. Serão utilizadas unicamente abreviaturas normalizadas. Deverão ser evitadas as abreviaturas no título e no resumo. Quando no texto se empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deverá ir precedida do termo completo, com exceção se tratar-se de uma unidade de medida comum.

Unidades de medida. As medidas de longitude, tamanho, peso e volume deverão ser expressas em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas serão expressas em graus Celsius e as pressões arteriais em milímetros de mercúrio. Todos os valores de parâmetros hematológicos e bioquímicos deverão ser apre-

sentados em unidades do sistema métrico decimal, de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI). Não obstante, os editores poderão solicitar que, antes de publicar o artigo, os autores agreguem unidades alternativas ou diferentes das do SI.

Nomenclatura. No caso de substâncias químicas será tomada como referência prioritária as normas da IUPAC. Os organismos serão denominados conforme as normas internacionais, indicando sem abreviaturas o gênero e a espécie em itálico.

Discussão. Terá ênfase sobre os aspectos mais importantes e inovadores do estudo, e serão interpretados dados experimentais em relação com o que já foi publicado. Serão indicadas as conclusões, evitando reiterar dados e conceitos já citados em seções anteriores.

Agradecimentos. Deverão ser apresentados em letra Arial, tamanho 10 e em um parágrafo.

Bibliografia

Parte 1: citações no texto

O nome do autor e ano de publicação aparecem entre parênteses no final da frase:

Esta afirmação foi posteriormente refutada (Jones 2008).

Se o nome do autor for claramente mencionado no texto, pode ser seguido diretamente pelo ano de publicação entre parênteses:

Jones (2008) posteriormente refutou essa afirmação.

Se o nome do autor e o ano forem claramente mencionados no texto, não é necessário incluir uma referência entre parênteses:

Em 2008, Jones refutou essa afirmação.

Se você está citando uma parte específica de um documento (por exemplo, uma citação direta ou uma figura, gráfico ou tabela), inclua o número da página onde essas informações podem ser encontradas:

"Esses resultados contradizem claramente o publicado

em 2004 pelo laboratório Smith". (Jones 2008, p. 56).

Mais de um autor

Se um documento tiver dois autores, inclua ambos os sobrenomes separados por "e". Para trabalhos

com três ou mais autores, inclua apenas o nome do primeiro autor, seguido de "et al.":

... (Andrews e Gray 1995).

... (Gómez *et al.* 2003).

Múltiplas obras de diferentes autores.

Se citar várias fontes ao mesmo tempo, liste-as em ordem cronológica, se foram publicados duas ou mais obras no mesmo ano liste-as em ordem alfabética, e separe cada uma por ponto e vírgula:

... (Samson 1963; Carter e Bowles 1975; Grimes 1975; Anderson *et al.* 1992).

Vários trabalhos publicados pelo mesmo autor no mesmo ano.

Se você está citando duas ou mais obras escritas pelo mesmo autor no mesmo ano, adicione um identificador (a, b, c ...) para distingui-los. Use os mesmos identificadores na lista de referência:

... (Dubois 1976a; Dubois 1976b).

Dubois J. 1976a. Detecção de tendência dentro...

Dubois J. 1976b. Padrões de distribuição de ...

Citando uma fonte secundária ou indireta

Se deseja citar uma fonte que já é citada em outro documento, é sempre melhor consultar e fazer a citação da fonte original. No entanto, se não conseguir localizar e verificar o documento original, você deve citar a fonte secundária e ao mesmo tempo reconhecer o autor da ideia original tanto na citação no texto quanto na referência final:

... (Rawls 1971, citado em Brown 2008)

Rawls J. 1971. A Theory of Justice. Cambridge (MA): Belknap Press. Citado em: Brown PG. 2008. The Commonwealth of Life: Economics para uma Terra florescente. 2ª ed. Montreal (QC): Black Rose Books.

Organizações como autores

Se o autor de um documento for uma organiza-

ção, corporação, departamento governamental, universidade etc., use uma forma abreviada da organização na citação no texto, mantendo a primeira letra de cada palavra do nome, ou alguma outra abreviatura reconhecida:

... (FAO 2006).

Parte 2: lista de referências

A lista de referências está no final de seu trabalho e inclui informações bibliográficas completas de todas as fontes citadas no texto. As referências são listadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor.

Componentes de referências na lista de referências.

Os seguintes componentes, se disponíveis, são incluídos ao citar uma fonte, na seguinte sequência:

Livros e outras monografias.

Autor (es) ou Editor (es)

Ano de publicação

Título

Conteúdo ou designador médio

Edição

Autor (es) Secundário (s)

Local de publicação

Editor

Paginação

Série

Artigos de revistas e periódicos/jornais.

Autor (es)

Ano de publicação

Título do artigo

Conteúdo ou designador médio

Título de revista ou jornal

Volume

Número

Paginação

Autor (es) ou Editor (es)

Liste os sobrenomes e iniciais dos autores na ordem em que aparecem no documento original, e separe cada um com uma vírgula.

Mary-Beth Macdonald e Laurence G. Kaufman se convertem em Macdonald MB, Kaufman LG.

Se o documento tiver editores em vez de autores, coloque os sobrenomes e as iniciais seguidas de uma vírgula e "editor (es)":

Macdonald MB, Kaufman LG, editores.

Mais de dez autores.

Sempre inclua os nomes dos dez primeiros autores. Se houver mais de dez, inclua apenas os primeiros dez nomes de autores, seguidos de uma vírgula e "et al".

Autor (es) Secundário (s)

Os autores secundários incluem tradutores, ilustradores, editores ou produtores, e podem ser incluídos na referência, além dos autores principais, após o título do livro:

Marquez GG. 1988. Amor em tempos de cólera. Grossman E, tradutor. Nova York...

Organizações como autores

O nome completo da organização deve ser identificado na lista de referências, mas precedido pela abreviatura usada no texto, entre colchetes. Ordene a referência em ordem alfabética pelo nome completo, não por acrônimo:

[FAO] Organização das Nações Unidas para Alimentos e Agricultura. 2006. Gênero e direito: direitos das mulheres na agricultura ...

Título

Inclui o título como os subtítulos, mantendo a pontuação usada no documento original. Para livros e títulos de artigos de revistas, escreva em maiúsculo somente a primeira palavra, bem como nomes próprios, siglas e iniciais. Todas as palavras importantes nos títulos das revistas podem ser escritas em letras maiúsculas:

Livro: Cultura de células vegetais: métodos essenciais
Revista: Canadian Journal of Animal Science

Designador de conteúdo

Os designadores de conteúdo descrevem o formato de um documento e podem ser usados para fornecer informações adicionais em relação à natureza de um documento (por exemplo, dissertações, teses, bibliografias e certos tipos de artigos de revistas, como editoriais, cartas ao editor, notícias etc.) Os designadores de conteúdo aparecem entre colchetes logo após o título:

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [tese]. Montreal ...

Designador médio

Os designadores médios indicam que o documento está em um formato não impresso, como "DISQUETES", "CD-ROM" ou "Internet". É requerido designadores médios e aparecem entre colchetes logo após o título:

Gooderham CB. 1917. Doenças das abelhas [DISQUETES]. Ottawa ...

Local de publicação e editorial

O local de publicação refere-se à cidade onde o editor está localizado. Esta informação é normalmente encontrada na capa do livro em questão, ou no registro do catálogo McGill. Se não encontrar o lugar de publicação, use as palavras [lugar desconhecido] entre colchetes. Se aparecer mais de uma cidade, use apenas a primeira que aparecer. Certas cidades podem estar sozinhas (por exemplo, Nova York), mas para evitar confusão, se pode escrever o nome do país ou incluir o Código ISO de 2 letras do país (por exemplo, Reino Unido: GB). Para cidades canadenses ou estadunidenses, se pode incluir o código do estado ou província de duas letras.

Paginação

Se você usar apenas parte de um trabalho publicado (isto é, um artigo de revista ou um capítulo de livro), indique a paginação da seção que se refere. A paginação é opcional se fizer referência a todo o trabalho.

Série

Se o documento fizer parte de uma série, deve se adicionar o título da série e o número do volume no final da entrada.

Parte 3: exemplos (impresso) Artigo de revista

Autor (es). Ano. Título do artigo. Nome da revista. Volume (edição): páginas.

Holmberg S, Osterholm M, Sanger K, Cohen M. 1987. Drug-resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. New England Journal of Medicine. 311 (2): 617-622.

Livro

Autor (es). Ano. Título do livro. Edição. Lugar de publicação: Editora.

Carson R. 1962. Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin.

Capítulo em um livro

Autor (es). Ano. Título do capítulo. In: Título de livro. Edição. Local de publicação: Editora. pags. Páginas do capítulo.

Carson R. 1962. Earth's green mantle. In: Silent spring. Boston (MA): Houghton Mifflin. p. 63-83.

Livro editado

Nome (s) do editor, editores. Ano. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editora.

Springate-Baginski O, Blaikie P, editores. 2007. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan.

Capítulo ou artigo em um livro editado

Autor (es). da parte. Ano. Título do capítulo. In: Nome (s) do editor, editores. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editorial. pags. Páginas do capítulo.

Banerjee A. 2007. Joint forest management in West Bengal. In: Springate-Baginski O, Blaikie P, editors. Forests, people and power: the political ecology of reform in South Asia. London (GB): Earthscan. p. 221-260.

Artigo em um dicionário ou enciclopédia.

Cite como faria com um artigo em um livro editado; Se o autor da parte não for especificado, o editor assume o lugar do autor.

Livro de série

Autor (es). Ano. Título do livro. Edição. Local de publicação: Editorial. (Título da série; vol. #)

Tegos G, Mylonakis E, editors. 2012. Antimicrobial drug discovery: emerging strategies. Wallingford, Oxfordshire (GB): CABI. (Advances in molecular and cellular microbiology; vol.22).

Tese ou Dissertação

Autor (es). Ano. Título [designador de conteúdo]. [Local de publicação]: Editor (frequentemente uma universidade).

Bernier MH. 2009. Assessing on-farm water use efficiency in southern Ontario [tesis]. [Montreal (QC)]: McGill University.

Documentos de conferência ou atas

Autor (es). Ano. Título do trabalho. Em: nome (s) do (s) editor (es), editores. Título do volume. Número e nome da conferência; data da conferência; Local da conferência. Local de publicação: Editorial. p. Páginas.

Clarke A, Crame JA. 2003. Importance of historical processes in global patterns of diversity. En: Blackburn TM, Gaston KJ, editors. Macroecology: concepts and consequences. Proceedings of the 43rd annual symposium of the British Ecological Society; 2002 Apr 17-19; Birmingham. Malden (MA): Blackwell. p. 130-152.

Parte 4: exemplos (eletrônico)

A proliferação de informações eletrônicas introduziu novos desafios, como os documentos que podem existir em vários formatos diferentes. Fontes eletrônicas são citadas da mesma forma que suas homólogas impressas, com alguns elementos específicos da Internet agregados: um designador médio (ver descrição anterior), a data do documento foi modificada ou atualizada pela última vez (se está disponível), a data citada e a URL do documento ou o DOI (identificador de objeto digital).

As opiniões divergem sobre a melhor maneira de citar artigos de periódicos eletrônicos. Geralmente, um artigo eletrônico baseado em uma fonte impressa, em formato PDF, é considerada inalterável e citado como um artigo impresso.

Artigo eletrônico em formato PDF.

Artigos em formato pdf, baseados em uma fonte impressa, podem ser citados como artigos de revista impressa (exemplo na Parte 3).

Artigo eletrônico em formato HTML ou texto.

Autor (es) Ano. Título do artigo. Nome da revista [designador médio]. [data atualizada; Data da citação]; Volume (edição): páginas (se estiverem disponíveis). Disponível em: URL ou DOI

Woolf D, Amonette JE, Street-Perrott FA, Lehmann J, Joseph S. 2010. Sustainable biochar to mitigate global climate change. *Nature Communications* [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2010]; 1(Art. 56). Disponível em: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v1/n5/full/ncomms1053.html>

Livro eletrônico

Autor (es) ou Editor (es). Ano. Título do livro [designador médio]. Edição. Local de publicação:

editorial; [data atualizada; data da citação]. Disponível em: URL

Watson RR, Preedy VR, editors. 2010. *Bioactive foods in promoting health: fruits and vegetables* [Internet]. Amsterdam: Academic Press; [citado el 22 de abril de 2010]. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/book/9780123746283

Artigo em um dicionário eletrônico ou enciclopédia.

Cite como faria com um artigo de livro Eletrônico

Allaby M, editor. 2006. photosynthesis. In: *Dictionary of Plant Sciences* [Internet]. Rev. ed. Oxford: Oxford University Press; [citado em 31 de agosto de 2010]. Disponível em: www.oxfordreference.com/entries/ENTRY.html?subview=Main&entry=t7.e5147

Site web

Título do site [designador médio]. Data de publicação. Local de publicação: Editorial; [data atualizada; Data da citação]. Disponível em: URL

Electronic Factbook [Internet]. 2007. Montreal (QC): McGill University; [atualizado al 30 de março de 2007; citado em 11 de janeiro de 2013]. Disponível em: <http://www.is.mcgill.ca/upo/factbook/index-upo.htm>

Documento online

Autor (es). Data de publicação. Título [designador médio]. Edição. Local de publicação: Editorial; [data atualizada; Data da citação]. Disponível em: URL

Kruse JS. 2007. Framework for sustainable soil management: literature review and synthesis [Internet]. Ankeny (IA): Soil and Water Conservation Society; [citado em 3 de agosto de 2008]. Disponível em: <http://www.swcs.org/documents/filelibrary/BeyondLiteraturereview.pdf>