

# Manual de Toxicologia Clínica

---

Orientações para assistência e  
vigilância das intoxicações agudas

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para a venda ou qualquer fim comercial.

## Ficha catalográfica

---

São Paulo (Cidade). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações.

Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas / [Organizadores] Edna Maria Miello Hernandez, Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues, Themis Mizerkowski Torres. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2017. 465 p.

1.Toxicologia. 2. Intoxicação 3. Vigilância epidemiológica I. Título II. Hernandez, Edna Maria Miello III. Rodrigues, Roberto Moacyr Ribeiro IV. Torres, Themis Mizerkowski

**CDU 615.9**

---



**PREFEITURA DE SÃO PAULO**

*João Doria Júnior*

Prefeito

**Secretaria Municipal da Saúde**

*Wilson Modesto Pollara*

Secretário

**Coordenadoria de Vigilância em Saúde**

*Cristina Emiko Maruyama Shimabukuro*

Coordenadora

**Divisão de Vigilância Epidemiológica**

*Rosa Maria Dias Nakazaki*

Diretora

**Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações**

*Edna Maria Miello Hernandez*

Coordenadora

# **MANUAL DE TOXICOLOGIA CLÍNICA**

**Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas**

1ª edição

São Paulo-SP

2017



## **Organizadores**

Edna Maria Miello Hernandez

Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues

Themis Mizerkowski Torres

*Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações*

## **Autores**

Alexandre Dias Zucoloto

Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira

Edna Maria Miello Hernandez

Eryberto Steves Tabosa do Egito

Giselle Marques de Rezende Dias Leite

Ivanita Aurora Prado

Ivo Barbosa De Faria Marcondes

Leticia Nunes de Souza

Ligia Veras Gimenez Fruchtengarten

Marcia Boccatto De Oliveira

Marcia Veras Gimenez Tristão

Paulo Tenório de Cerqueira Neto

Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues

Sergio Emmanuele Graff

Themis Mizerkowski Torres

Valéria Chaves

*Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações*

## **Revisão técnica**

Alexandre Dias Zucoloto

Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira

Edna Maria Miello Hernandez

Ligia Veras Gimenez Fruchtengarten

Roberto Moacyr Ribeiro Rodrigues

Themis Mizerkowski Torres

*Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações*

## **Revisão**

Miriam Carvalho de Moraes Lavado

Selma Anequini Costa

*Núcleo Técnico de Comunicação em Vig. em Saúde - NTCOM*

## **Diagramação**

Mariana Teodoro de Barros

*Núcleo Técnico de Comunicação em Vig. em Saúde - NTCOM*

# PREFÁCIO

Ao aceitar o convite para escrever este prefácio, várias cenas foram desenhando-se à minha frente, capturadas de um tempo especial de atividade profissional. Pareceram-me pouco os mais de trinta anos de atuação na área clínica da Toxicologia, atendendo aos chamados telefônicos, percorrendo corredores de hospitais, lutando contra os tempos alheios – dos doentes graves no setor de emergência ou na unidade de terapia intensiva (UTI) e dos profissionais orientados à distância.

Recordei-me de crianças em súbita apneia, que choravam logo após serem admitidas à UTI (intoxicação por nafazolina), de jovens vencendo estados de coma e negando a participação em festas perigosas (drogas ilícitas), além de idosos confusos solicitando seus remédios habituais antes mesmo da alta hospitalar (interação medicamentosa). Senti-me novamente constrangida ao lembrar-me de pacientes e familiares em difíceis retornos ao hospital para o necessário seguimento clínico-toxicológico, psicológico, psiquiátrico ou social (intoxicações por praguicidas, tentativas de suicídio, maus tratos), quando só era possível recebê-los em salas desconfortáveis, improvisadas no Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo (CCI).

Revivi momentos agradáveis em que me atrevia a ensinar quando precisava aprender, com alunos e profissionais que tinham a oportunidade de visitar o CCI ou quando recebia convites para ministrar aulas em universidades. Lá estavam graduandos de diversas áreas, médicos-residentes ou já especialistas e até mestres ou doutores esperando por “um especialista em intoxicações”. Muito foi construído em diálogos abertos nessas ocasiões, assim como em outros mais discretos, que ocorriam à beira dos leitos dos doentes, sem formalidades porque para isso não havia tempo.

Lembrei-me com tristeza das inúmeras crises políticas e econômicas, das substituições repentinas e desnecessárias de gestores em vários níveis. Esses transtornos afetavam profundamente o nosso trabalho, mas não nos impedia de continuar. Mantínhamos com esforço uma equipe mínima para não se fecharem as portas de um centro tão importante na assistência à saúde da população.

Ao dizer tudo isso, percebo que faço um paralelo da minha biografia com a história dos profissionais do CCI e chega o momento de falar sobre o Manual de Toxicologia – orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. Em desenho gráfico singelamente atraente, os temas principais tratados de forma concisa fluem diante dos meus olhos e encantam-me. Ativo, então, a crítica com armas discretas e o que posso antever é que este trabalho simples e necessário será um sucesso.

Um manual sobre intoxicações agudas é um sonho de consumo de todo estudante ou profissional que se inicia no campo da Toxicologia Clínica. No entanto, pequena ou grande, toda obra de sucesso pode transformar-se em letra apagada pelo tempo, uso ou desuso. Para que isso não ocorra com esta pérola, é preciso mais do que o contentamento durante o lançamento ou a aquisição da obra.

Todo trabalho didático de apoio precisa de suporte continuado e esse recurso deve ser disponibilizado a todos os que tiverem conhecimento deste material e dele desejarem servir-se. Por outro lado, as pessoas que tiverem a oportunidade de ler o texto precisam debruçar-se sobre ele, desejar mais conteúdo, utilizar as referências citadas e confrontar as informações com o próprio conhecimento e a experiência prática.

Não é bom ignorar que este pequeno livro foi escrito com objetivos definidos por uma equipe que cultivava uma história real, dinâmica, competente, por isso, tem muito mais a oferecer além do que aqui está posto. Essa equipe sabe que é necessário posicionar-se diante de diagnósticos difíceis ou condutas terapêuticas controversas e do seu compromisso de atualizar os conhecimentos. E continua atenta, disponível, solícita tanto nos atendimentos telefônicos quanto ao lado dos doentes no hospital e, certamente, manterá abertas as portas do CCI.

Creio que muitos sabem dos limitados recursos de um manual técnico, mas poucos têm a noção do quão difícil é para o especialista reduzir seu conhecimento para caber dentro desse limite. A equipe técnica participante e os organizadores deste trabalho conhecem bem essa dificuldade, mas não devem se desculpar por isso, pois fizeram um

trabalho de qualidade no espaço-tempo que tiveram, cumprindo o seu propósito.

Revisões e novas edições serão necessárias. Para isso, esperamos que a equipe cresça em número, qualidade e diversidade e que as contribuições sejam espontâneas, mas vinculadas ao objetivo maior – servir a quem necessita. Assim, a Toxicologia Clínica continuará sendo apaixonante, desafiadora, porém, mais agradável será o aprendizado.

Refaço, agora virtualmente, o caminho entre o Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboia, no Jabaquara e a sede da Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA), na região central da cidade, tantas vezes trilhado por profissionais idealistas em busca de apoio. Desejávamos a criação de um programa de vigilância e controle de intoxicações para o município de São Paulo e, confesso, deixamos de insistir na ideia original, gestada no CCI, somente depois de conseguirmos a parte essencial. Hoje, é gratificante ver como a equipe cresceu em competência e qualidade. Isso chama-se progresso.

Finalmente, de muito longe, resta-me gritar bem alto: PARABÉNS! Trabalhem, estudem, discutam, escrevam e aceitem sugestões! Depois, multipliquem e compartilhem seus conhecimentos, pois quem retém informações preciosas distancia-se dos grandes cérebros, correndo risco de isolamento. Isso não queremos e os que precisam de nós não merecem.

Com carinho e sincero agradecimento,

***Darciléa Alves do Amaral***

Maastricht, 30 de agosto de 2017.



|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>1. Atendimento inicial das intoxicações agudas .....</b>                              | <b>9</b>  |
| Avaliação inicial .....                                                                  | 9         |
| Diagnóstico da intoxicação .....                                                         | 10        |
| História da exposição .....                                                              | 10        |
| Exame físico .....                                                                       | 11        |
| Exames complementares.....                                                               | 13        |
| Tratamento.....                                                                          | 13        |
| Descontaminação .....                                                                    | 13        |
| Antídotos.....                                                                           | 16        |
| <b>2. O diagnóstico laboratorial toxicológico na suspeita de intoxicação aguda .....</b> | <b>21</b> |
| <b>3. Antídotos e medicamentos auxiliares no tratamento das intoxicações.....</b>        | <b>27</b> |
| <b>4. Intoxicação por drogas de abuso .....</b>                                          | <b>47</b> |
| Classificação .....                                                                      | 48        |
| <b>4.1 - Drogas depressoras do SNC .....</b>                                             | <b>50</b> |
| Etanol .....                                                                             | 50        |
| GHB - Gama-Hidroxibutirato .....                                                         | 61        |
| Heroína .....                                                                            | 67        |
| Inalantes e solventes.....                                                               | 73        |
| <b>4.2 - Drogas estimulantes do SNC.....</b>                                             | <b>81</b> |
| Anfetaminas .....                                                                        | 81        |
| Cocaína.....                                                                             | 87        |
| <b>4.3 - Drogas perturbadoras do SNC.....</b>                                            | <b>97</b> |
| Canabinóides .....                                                                       | 97        |
| Cetamina .....                                                                           | 103       |
| Fenciclidina.....                                                                        | 108       |
| LSD .....                                                                                | 113       |
| MDMA (Ecstasy) .....                                                                     | 118       |
| Nitritos .....                                                                           | 124       |
| Novas drogas sintéticas .....                                                            | 128       |
| Canabinoides sintéticos.....                                                             | 128       |
| Catinonas .....                                                                          | 135       |
| DOB.....                                                                                 | 141       |

|                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5. Intoxicação por medicamentos .....</b>                  | <b>147</b> |
| Ácido valproico .....                                         | 147        |
| Anti-inflamatório não esteroides (AINEs) .....                | 152        |
| Antagonistas de canais de cálcio .....                        | 160        |
| Anticolinérgicos .....                                        | 166        |
| Antidepressivos ISRS .....                                    | 171        |
| Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos .....             | 176        |
| Antieméticos (metoclopramida, bromoprida e domperidona) ..... | 181        |
| Antipsicóticos .....                                          | 186        |
| Benzodiazepínicos .....                                       | 195        |
| Betabloqueadores .....                                        | 200        |
| Carbamazepina .....                                           | 206        |
| Digoxina .....                                                | 210        |
| Fenobarbital .....                                            | 215        |
| Imidazolininas (de uso nasal e oftálmico) .....               | 221        |
| Lítio .....                                                   | 226        |
| Opiáceos e opioides .....                                     | 231        |
| Paracetamol .....                                             | 236        |
| Sais de ferro .....                                           | 244        |
| Hipoglicemiantes .....                                        | 250        |
| Biguanidas .....                                              | 250        |
| Insulina .....                                                | 255        |
| Outros antidiabéticos .....                                   | 260        |
| Sulfonilureias .....                                          | 267        |
| <b>6. Intoxicação por álcoois tóxicos .....</b>               | <b>273</b> |
| Metanol .....                                                 | 273        |
| Etilenoglicol .....                                           | 280        |
| <b>7. Intoxicação por metais .....</b>                        | <b>287</b> |
| Chumbo .....                                                  | 287        |
| Mercúrio .....                                                | 298        |
| <b>8. Intoxicação por gases tóxicos .....</b>                 | <b>305</b> |
| <b>8.1 - Asfixiantes químicos .....</b>                       | <b>305</b> |
| Cianeto .....                                                 | 305        |
| Monóxido de carbono .....                                     | 312        |

|                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>8.2 - Asfixiantes simples.....</b>                                                  | <b>317</b> |
| Dióxido de carbono.....                                                                | 317        |
| Gás de cozinha.....                                                                    | 321        |
| <b>9. Intoxicação por saneantes domésticos .....</b>                                   | <b>325</b> |
| Cáusticos alcalinos e ácidos.....                                                      | 325        |
| Desinfetantes e antissépticos.....                                                     | 332        |
| Naftaleno e Paradiclorobenzeno.....                                                    | 335        |
| Solventes, Ceras e Polidores.....                                                      | 340        |
| <b>10. Intoxicação por praguicidas .....</b>                                           | <b>343</b> |
| <b>10.1 - Inibidores da colinesterase: carbamatos e organofosforados .....</b>         | <b>345</b> |
| <b>10.2 - Inseticidas Organoclorados .....</b>                                         | <b>353</b> |
| <b>10.3 - Inseticidas Piretróides.....</b>                                             | <b>357</b> |
| <b>10.4 - Herbicida glifosato .....</b>                                                | <b>361</b> |
| <b>10.5 - Herbicida paraquat .....</b>                                                 | <b>366</b> |
| <b>11. Intoxicação por rodenticidas.....</b>                                           | <b>371</b> |
| Chumbinho .....                                                                        | 373        |
| Rodenticidas antagonistas da vitamina K.....                                           | 375        |
| <b>12. Intoxicação por produtos veterinários .....</b>                                 | <b>381</b> |
| Avermectinas e milbemicinas.....                                                       | 384        |
| Fenilpirazois (Fipronil).....                                                          | 389        |
| Formamidinas (Amitraz).....                                                            | 394        |
| <b>13. Intoxicação por plantas .....</b>                                               | <b>399</b> |
| Plantas que contêm alcalóides beladonados.....                                         | 400        |
| Plantas que contêm cristais de oxalato de cálcio .....                                 | 407        |
| Plantas que contêm ésteres diterpênicos.....                                           | 414        |
| Plantas que contêm glicosídeos cardioativos .....                                      | 419        |
| Plantas que contêm glicosídeos cianogênicos .....                                      | 426        |
| Plantas que contêm graianotoxinas .....                                                | 433        |
| Plantas que contêm saponinas .....                                                     | 438        |
| Plantas que contêm toxalbuminas.....                                                   | 444        |
| Planta de origem desconhecida .....                                                    | 451        |
| <b>Anexo I - Portaria GM/MS Nº 204 de 17 de fevereiro de 2016.....</b>                 | <b>453</b> |
| <b>Anexo II - Ficha de Investigação de Suspeita de Intoxicação (FIIE) – SINAN.....</b> | <b>464</b> |





A intoxicação é um problema de Saúde Pública de importância global. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2012, foi estimado que 193.460 pessoas morreram em todo mundo devido a intoxicações não intencionais. Em torno de 1.000.000 pessoas morrem a cada ano devido ao suicídio, sendo significativo o número relacionado às substâncias químicas e os pesticidas foram responsáveis por 370.000 destas mortes. Nos Estados Unidos, em 2014, foram registrados, pelos Centros de Controle de Intoxicação, 2.165.142 atendimentos de casos de exposição humana.

No Brasil, embora a dimensão ainda não seja conhecida em sua plenitude, foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2010 a 2014, 376.506 casos suspeitos de intoxicação. Deste total, o estado de São Paulo representou 24,5% (n=92.020). O município de São Paulo, nesse mesmo período, registrou 21.407 casos, representando 23% do total notificado no estado de São Paulo e 5,7% do total do Brasil, conferindo ao município de São Paulo o título de maior notificador do país.

A notificação das Intoxicações Exógenas se tornou obrigatória a partir de 2011, com a publicação da Portaria GM/MS nº 104 de 25 de janeiro de 2011, que incluiu a intoxicação exógena (IE) na lista de agravos de notificação compulsória, posteriormente a Portaria GM/MS nº 1271, de 06 de junho de 2014, manteve a IE na lista de doenças e agravos de notificação compulsória e definiu sua periodicidade de notificação como semanal. A mesma portaria definiu também que a tentativa de suicídio, contida no agravo da violência, é de notificação compulsória imediata e deve ser realizada pelo profissional de saúde ou responsável pelo serviço assistencial que prestar o primeiro atendimento ao paciente, em até 24 (vinte e quatro) horas desse atendimento, pelo meio mais rápido disponível. Portaria mais recente, a GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 (anexo I) veio substituir a última, sem modificações em relação às IE.

Apesar da importância do agravo na demanda diária dos serviços de saúde da atenção primária, secundária e terciária, o tema é ainda negligenciado na graduação dos profissionais de saúde, diretamente envolvidos em seu atendimento, em especial, na graduação médica. A atualização médica nos temas de toxicologia é imprescindível para a atuação prática, principalmente, no setor de atendimento de emergências, urgências e pronto atendimento no município de São Paulo, tornando este manual um instrumento muito útil para os profissionais de saúde.

A Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo conta com o Centro de Controle de Intoxicações, (CCI-SP) que foi criado em 1971 e está instalado no Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya (HMARS), no bairro do Jabaquara. A equipe multiprofissional do CCI-SP, composta por médicos, enfermeiros e psicólogos, oferece orientações e informações, por telefone sobre o diagnóstico e tratamento das intoxicações e atendimento presencial ao pacientes da área de referencia do HMARS.

Os organizadores deste manual, baseados na experiência do CCI-SP, não tiveram a pretensão de esgotar os assuntos abordados em seus capítulos. Os objetivos principais deste manual são: fornecer informações essenciais para construir ou descartar o diagnóstico das intoxicações, contribuir para seu tratamento e registrar sua ocorrência no instrumento de notificação compulsória FIEE (anexo II).

À medida que o conhecimento dos agentes tóxicos, suas características de toxicidade, mecanismos de ação e o quadro clínico que produzem passam a ser de domínio dos profissionais de saúde, a hipótese diagnóstica da intoxicação pode ser incluída na avaliação dos pacientes. Da mesma forma, o reconhecimento do agravo e o desenho de seu perfil epidemiológico facilitam o desenvolvimento das políticas de saúde necessárias para sua prevenção e controle. No município de São Paulo, essas medidas são urgentes, uma vez que a intoxicação, principalmente por drogas de abuso, tem sido importante causa de óbito em adolescentes e adultos jovens.

Para a escolha dos temas que compõem este manual, nesta primeira edição, foi considerada principalmente a epidemiologia do agravo, onde os agentes tóxicos mais frequentes foram contemplados. Foram incluídos também outros agentes, que embora não representem frequência expressiva em nosso meio, podem levar a quadros graves ou de difícil diagnóstico como: intoxicações por cianeto, opioides, digoxina, metanol, novas drogas de abuso, entre outras.

## Referências

WHO. **International Programme on Chemical Safety**. Disponível em: <<http://www.who.int/ipcs/poisons/en/>>. Acesso em: 23 dez. 2015.

MOWRY, J. B. et al. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. **Clinical Toxicology**, New York; v. 52, p. 1032–1283, 2014. Disponível em: <[https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/annual\\_reports/2014\\_NPDS\\_Annual\\_Report.pdf](https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/annual_reports/2014_NPDS_Annual_Report.pdf)>. Acesso em: 23 dez. 2015.

DATASUS. **Informações de Saúde (TABNET)**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/fi>>. Acessos em: 22 jun. 2015; e 10 fev. 2015.

**Portaria GM/MS nº 104 de 25 de janeiro de 2011**. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104\\_25\\_01\\_2011.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html). Acesso em: 13 de fev. de 2017.

**Portaria GM/MS nº 1271, de 06 de junho de 2014**. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html). Acesso em: 13 de fev. de 2017.

**Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016**. Disponível em: [http://www.saude.rs.gov.br/upload/1470317018\\_2.%20Portaria%20204%20-%20LNC.pdf](http://www.saude.rs.gov.br/upload/1470317018_2.%20Portaria%20204%20-%20LNC.pdf). Acesso em: 13 de fev. de 2017.



# Atendimento inicial das intoxicações agudas

1

Toda intoxicação suspeita ou confirmada deverá ser tratada como uma situação clínica potencialmente grave, pois mesmo pacientes que não apresentam sintomas inicialmente, podem evoluir mal. Desta forma, a abordagem inicial deve ser feita de forma rápida e criteriosa. Este capítulo visa estabelecer os princípios e condutas básicas para o atendimento de um paciente com suspeita de intoxicação.

## Avaliação inicial

O primeiro passo no atendimento de um paciente intoxicado é a realização de um breve exame físico para identificar as medidas imediatas necessárias para estabilizar o indivíduo e evitar a piora clínica. Portanto, neste momento, é de fundamental importância checar:

- Sinais vitais;
- Nível e estado de consciência;
- Pupilas (diâmetro e reatividade à luz);
- Temperatura e umidade da pele;
- Oximetria de pulso;
- Medida de glicose capilar (dextro);
- Obter ECG e realizar monitorização eletrocardiográfica se necessário;
- Manter vias aéreas abertas e realizar intubação oro-traqueal (IOT), se necessário;
- Obter acesso venoso calibroso (neste momento, podem ser coletadas amostras para exames toxicológicos);

- Administrar tiamina e glicose via intravenosa (IV) se o paciente se apresentar com alteração do nível de consciência, a menos que os diagnósticos de intoxicação alcoólica e hipoglicemia possam ser rapidamente excluídos;
- Administrar naloxona em pacientes com hipótese de intoxicação por opioide. A hipótese de intoxicação por opioide é feita com base na exposição à substância e sinais clínicos como rebaixamento do nível de consciência, depressão respiratória e pupilas mióticas puntiformes;
- Procurar sinais de trauma, infecção, marcas de agulha ou edema de extremidades.

## Diagnóstico da intoxicação

A abordagem diagnóstica de uma suspeita de intoxicação envolve a história da exposição, o exame físico e exames complementares de rotina e toxicológicos.

## História da exposição

Utiliza-se a estratégia dos “5 Ws”, isto é, deve-se obter os dados relacionados ao paciente (Who? - Quem?), à substância utilizada (What? - O quê?), horário da exposição (When? - Quando?), local da ocorrência (Where? - Onde?) e motivo da exposição (Why? - Por quê?).

Atentar para o fato de que muitas informações podem ser distorcidas ou omitidas, principalmente quando há tentativas de suicídio ou homicídio envolvidas, uso de drogas ilícitas, abortamento ou maus-tratos.

- **Paciente:** obter o histórico de doenças, medicações em uso, tentativas de suicídio anteriores, ocupação, acesso a substâncias, uso de drogas e gravidez.
- **Agente tóxico:** procurar saber qual foi a substância utilizada e a quantidade. Sempre que possível, solicitar para os acompanhantes trazerem os frascos ou embalagens e questionar se pode ser um produto clandestino.
- **Tempo:** verificar qual foi o horário da exposição e por quanto tempo a substância foi utilizada, nos casos de exposições repetidas. Questionar se houve algum sintoma prévio à exposição.
- **Local:** saber onde ocorreu a exposição e se foram encontrados frascos, embalagens, seringas ou cartelas de comprimidos próximos ao paciente. Verificar quais medicamentos são utilizados pe-



los familiares ou pelas pessoas onde o indivíduo foi encontrado. Também é útil saber se foi encontrada alguma carta ou nota de despedida em casos de tentativa de suicídio.

- **Motivo:** identificar a circunstância da exposição, já que é de extrema importância saber se foi tentativa de suicídio, homicídio, acidente, abuso de drogas e outras.

## Exame físico

Realizar exame físico do paciente verificando os principais sinais e sintomas descritos abaixo:

- **Odores característicos:** ex.: hálito etílico (uso de álcool), odor de alho (organofosforados);
- **Achados cutâneos:** sudorese, secura de mucosas, vermelhidão, palidez, cianose, desidratação, edema;
- **Temperatura:** hipo ou hipertermia;
- **Alterações de pupilas:** miose, midríase, anisocoria, alterações de reflexo pupilar;
- **Alterações da consciência:** agitação, sedação, confusão mental, alucinação, delírio, desorientação;
- **Anormalidades neurológicas:** convulsão, síncope, alteração de reflexos, alteração de tônus muscular, fasciculações, movimentos anormais;
- **Alterações cardiovasculares:** bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, arritmias;
- **Anormalidades respiratórias:** bradipneia ou taquipneia, presença de ruídos adventícios pulmonares;
- **Achados do aparelho digestório:** sialorreia, vômitos, hematêmese, diarreia, rigidez abdominal, aumento ou diminuição de ruídos hidroaéreos;

Estes sinais e sintomas descritos, quando agrupados, podem caracterizar uma determinada síndrome tóxica. As principais síndromes tóxicas utilizadas para o diagnóstico da intoxicação aguda são: síndrome sedativo-hipnótica, opioide, colinérgica, anticolinérgica, adrenérgica, serotoninérgica e extrapiramidal.



## Quadro 1 - Principais síndromes tóxicas

| Síndromes tóxicas                       | Sinais Vitais                                           | Pupilas  | SNC                                               | Outros Sistemas                                                                                                    | Agentes Tóxicos                                                  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Hipnótica Sedativa<br/>Narcótica</b> | Hipotermia<br>Bradicardia<br>Hipotensão<br>Bradipnéia   | Miose    | Depressão SNC<br>Depressão respiratória           | Hiporreflexia<br>Edema Pulmonar                                                                                    | Barbitúricos<br>Benzodiazepínicos<br>Opióides                    |
| <b>Colinérgica</b>                      | Hipotermia<br>Bradicardia<br>Hipotensão<br>Bradipnéia   | Miose    | Confusão mental<br>Convulsões<br>Coma             | Sialorréia intensa<br>Sudorese<br>Lacrimejamento<br>Náusea/vômito<br>Dispnéia<br>Broncoconstrição<br>Fasciculações | Organofosforados<br>Carbamatos<br>Nicotina                       |
| <b>Anticolinérgica</b>                  | Hipertermia<br>Taquicardia<br>Hipertensão<br>Taquipnéia | Midríase | Agitação<br>Alucinação<br>Delírio<br>Convulsões   | Retenção urinária<br>Miocloniais<br>Convulsões<br>Mucosas secas                                                    | Atropínicos<br>Anti-histamínicos<br>Antidepressivos<br>tríciclos |
| <b>Simpatomimética</b>                  | Hipertermia<br>Hipertensão<br>Taquicardia<br>Hiperpnéia | Midríase | Agitação<br>Alucinações<br>Paranóia<br>Convulsões | Diaforese<br>Tremores<br>Hiperreflexia                                                                             | Cocaína<br>Amfetamina<br>Teofilina<br>Efedrina<br>Cafeína        |
| <b>Extrapiramidal</b>                   | Não<br>característicos                                  | Midríase | Sonolência<br>Crise oculógrá                      | Tremores<br>Hipertonía musc.<br>Opistótono<br>Trismo                                                               | Haloperidol<br>Fenotiazínicos<br>Metoclopramida<br>Bromopida     |

## Exames complementares

### Gerais

Dependendo do agente envolvido podem ser solicitados exames laboratoriais, ECG, exames de imagem (RX, TC) ou endoscopia digestiva alta.

### Toxicológicos

Ver capítulo 2 – O diagnóstico laboratorial toxicológico na suspeita de intoxicação aguda.

### Tratamento

O manejo adequado de um paciente com suspeita de intoxicação depende do agente envolvido e da sua toxicidade, assim como do tempo decorrido entre a exposição e o atendimento. Além do suporte, o tratamento envolve medidas específicas como descontaminação, administração de antídotos e técnicas de eliminação, descritas a seguir:

### Descontaminação

Visa a remoção do agente tóxico com o intuito de diminuir a sua absorção. Durante o procedimento, a equipe de atendimento deverá tomar as precauções para se proteger da exposição ao agente tóxico. Os seguintes procedimentos estão indicados, de acordo com a via de exposição:

- Cutânea: retirar roupas impregnadas com o agente tóxico e lavar a superfície exposta com água em abundância;
- Respiratória: remover a vítima do local da exposição e administrar oxigênio umidificado suplementar;
- Ocular: instilar uma ou duas gotas de colírio anestésico no olho afetado e proceder a lavagem com SF 0,9% ou água filtrada, sempre da região medial do olho para a região externa, com as pálpebras abertas durante pelo menos cinco minutos. Solicitar avaliação oftalmológica;
- Gastrointestinal (GI): consiste na remoção do agente tóxico do trato gastrointestinal no intuito de evitar ou diminuir sua absorção.

## Descontaminação Gastrointestinal

A indicação da descontaminação GI depende da substância ingerida, do tempo decorrido da ingestão, dos sintomas apresentados e do potencial de gravidade do caso. Recomenda-se avaliação criteriosa do nível de consciência do paciente, antes de iniciar o procedimento e sempre considerar intubação orotraqueal, caso julgar necessário, para proteção de vias aéreas. Os benefícios maiores desse procedimento estão nas seguintes situações:

- Na ausência de fatores de risco para complicações, como torpor e sonolência;
- Na ingestão de quantidades potencialmente tóxicas da(s) substância(s);
- Nas ingestões recentes, isto é, até 1 a 2 horas da exposição;
- Nos casos envolvendo agentes que diminuam o trânsito intestinal (anticolinérgicos, fenobarbital, etc.) ou de substâncias de liberação prolongada, a indicação da descontaminação pode ser mais tardia.

Habitualmente, o procedimento divide-se em duas etapas: a realização da lavagem gástrica seguida da administração do carvão ativado:

### Lavagem gástrica (LG)

Consiste na infusão e posterior aspiração de soro fisiológico a 0,9% (SF 0,9%) através de sonda nasogástrica ou orogástrica, com o objetivo de retirar a substância ingerida. Sempre avaliar criteriosamente a relação risco x benefício antes de iniciar o procedimento, pois há grande risco de aspiração.

- É contraindicada na ingestão de cáusticos, solventes e quando há risco de perfuração e sangramentos. Evitar a infusão de volumes superiores aos indicados, pois pode facilitar a passagem da substância ingerida pelo piloro e aumentar a absorção do agente tóxico.
- Deve-se utilizar sonda de grande calibre, adultos de 18 a 22 e crianças de 10 a 14, mantendo o paciente em decúbito lateral esquerdo para facilitar a retirada do agente tóxico, e diminuir a velocidade do esvaziamento gástrico para o intestino.
- Infundir e retirar sucessivamente o volume de SF 0,9% recomendado de acordo com a faixa etária, até completar o volume total recomendado ou até que se obtenha retorno límpido, da seguinte forma:
  - ° **Crianças:** 10 mL/Kg por infusão até volume total de:
    - Escolares: 4 a 5 L.

- Lactentes: 2 a 3 L.
- RN: 0,5 L.
- ° **Adultos:** 250 mL por vez até um volume total de 6 a 8 L ou até que retorne límpido.

## Carvão ativado (CA)

É um pó obtido da pirólise de material orgânico, com partículas porosas com alto poder adsorvente do agente tóxico, que previne a sua absorção pelo organismo. Geralmente é utilizado após a LG, mas pode ser utilizado como medida única de descontaminação GI. Nestes casos, a administração pode ser por via oral sem necessidade da passagem de sonda nasogástrica.

Na maioria das vezes deverá ser utilizado em dose única, porém pode ser administrado em doses múltiplas como medida de eliminação, em exposições a agentes de ação prolongada ou com circulação êntero-hepática, como o fenobarbital, carbamazepina, dapsona, clorpropamida, dentre outros. As formas de administração estão descritas a seguir:

- Dose Única:
  - ° **Crianças:** 1 g/kg, em uma suspensão com água ou SF 0,9% na proporção de 4-8 mL/g.
  - ° **Adultos:** 50 g em 250 mL de água ou SF 0,9%.
- Múltiplas doses:
  - ° Intervalos de 4/4 horas; associar catártico, preferencialmente salino, junto à 3ª dose, e repetir quando necessário. Utilizar o catártico como parte da suspensão do CA. Exemplo: utilizar 100 mL Sulfato de Magnésio 10% (10 g), acrescentar 150 mL de SF 0,9% (total 250 mL) e acrescentar 50 g de Carvão Ativado (suspensão 1:5) (Ver capítulo 3).

### Contraindicações ao uso do carvão ativado:

- RN, gestantes ou pacientes muito debilitados, cirurgia abdominal recente, administração de antídotos por VO.
- Pacientes que ingeriram cáusticos ou solventes ou que estão com obstrução intestinal.
- Pacientes intoxicados com substâncias que não são efetivamente adsorvidas pelo carvão, como os ácidos, álcalis, álcoois, cianeto e metais como lítio, ferro, entre outros.

### Complicações que podem ocorrer com o uso do CA:

- Constipação e impactação intestinal, principalmente quando utilizado em doses múltiplas.
- Broncoaspiração, especialmente quando realizado em pacientes torporosos, sem a proteção da via aérea.

## Lavagem intestinal

Consiste na administração de solução de polietilenoglicol (PEG) via sonda naso-enteral para induzir a eliminação do agente através do trato gastrointestinal pelas fezes. É raramente utilizada, salvo nos casos de ingestão de pacotes contendo drogas (*body-packing*) ou de quantidades potencialmente tóxicas de substâncias não adsorvidas pelo carvão ativado (ex.: ferro, lítio, etc). Está contraindicada na presença de íleo paralítico, perfuração gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal e instabilidade hemodinâmica. A dose recomendada é:

- Crianças de 9 meses a 6 anos: 500 mL/h.
- Crianças de 6 a 12 anos: 1000 mL/h.
- Adolescentes e adultos: 1500 a 2000 mL/h.

## Antídotos

São substâncias que agem no organismo, atenuando ou neutralizando ações ou efeitos de outras substâncias químicas. A administração desses medicamentos não é a primeira conduta a ser tomada na maioria das situações. A maior parte das intoxicações pode ser tratada apenas com medidas de suporte e sintomáticos. Entretanto, algumas situações exigem a administração de antídotos e, às vezes, de medicamentos específicos. A disponibilidade destas substâncias é estratégica do ponto de vista de saúde pública. Devem estar disponíveis seja para uso imediato, no primeiro atendimento, em ambulâncias ou nas unidades de emergência, seja em poucas horas para uso hospitalar ou em serviços de referência. Ver em detalhes o capítulo 3 - Antídotos e substâncias auxiliares no tratamento das intoxicações, para conhecer as indicações, mecanismos de ação, posologias e outros.

## Medidas de eliminação

São utilizadas para potencializar a eliminação do agente tóxico. As principais medidas utilizadas são:

- **Carvão ativado em dose-múltipla:** indicado em casos de intoxicação por medicamentos como fenobarbital, dapsona e carbamazepina. A forma de utilização está descrita no item Descontaminação.
- **Alcalinização urinária:** pode potencializar a excreção urinária de alguns agentes. Alcalinizar a urina favorece a conversão de ácidos fracos lipossolúveis (como fenobarbital e salicilatos) para a forma de sal, impedindo a sua reabsorção pelo túbulo renal. As contraindicações são insuficiência renal, edema pulmonar ou cerebral e

doenças cardíacas. Técnica: o objetivo é atingir pH urinário  $> 7,5$  enquanto o pH sérico deve se manter em torno de 7,55 a 7,6. Portanto, é recomendada a administração em bolus de 1-2 mEq/Kg de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) a 8,4%, seguida por infusão contínua de 150 mEq de  $\text{NaHCO}_3$  em 1 litro de soro glicosado a 5% (SG 5%) (manter infusão entre 200-250 mL/h).

- **Hemodiálise ou hemoperfusão:** são técnicas raramente utilizadas. São geralmente indicadas quando a velocidade de depuração da substância pode ser maior pela remoção extracorpórea do que pelo próprio clearance endógeno, que ocorre nos casos de nítida deterioração do quadro clínico do paciente ou quando os níveis séricos da substância determinam mau prognóstico. A hemodiálise pode ser útil em intoxicações por fenobarbital, teofilina, lítio, salicilatos e álcoois tóxicos.

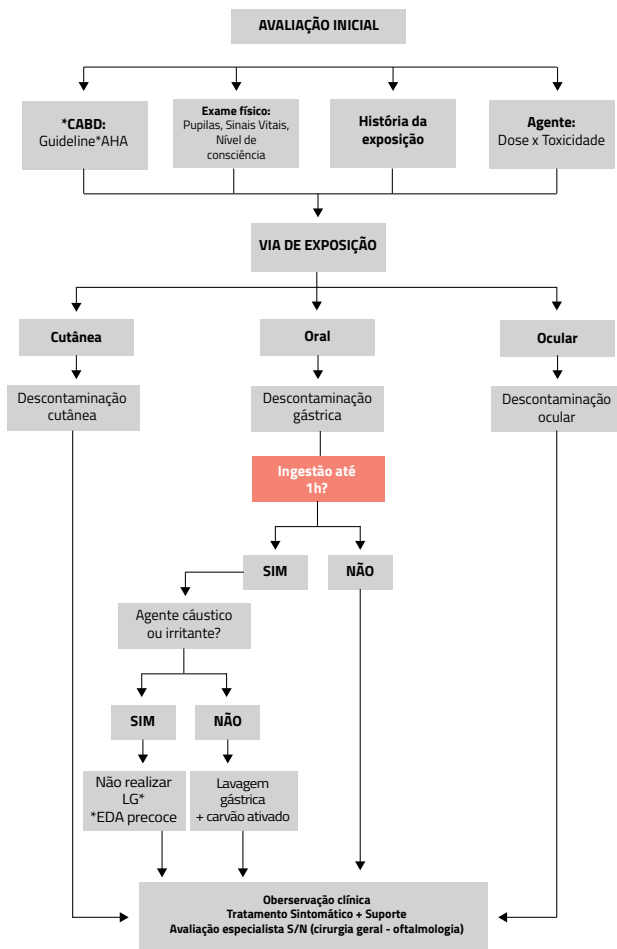
- **Hemodiálise:** é realizada em 90% dos casos que requerem um método de remoção extracorpórea. Durante a hemodiálise, até 400 mL de sangue por minuto atravessam um circuito extracorpóreo em que compostos tóxicos difundem-se em uma membrana semipermeável e são retirados do organismo. É mais efetiva na remoção de compostos com as seguintes características:

- Baixo peso molecular ( $< 500$  daltons);
- Pequeno volume de distribuição ( $< 1$  L/Kg);
- Baixa ligação a proteínas plasmáticas.

- **Hemoperfusão:** consiste na depuração do agente tóxico fazendo o sangue passar através de uma coluna de resinas não iônicas ou de microcápsulas de carvão ativado. Tem a capacidade de remover mais efetivamente as toxinas adsorvidas pelo carvão ativado quando comparada à hemodiálise, porém a disponibilidade desta técnica nos centros de emergência é limitada.



Figura 1 - Fluxograma do atendimento inicial



\*CABD - Circulation Airways Breathing Desfibrillation

\*AHA - American Heart Association

\*LG - Lavagem Gástrica

\*EDA - Endoscopia Digestiva Alta

Em caso de dúvida quanto ao agente tóxico/tratamento entrar em contato com o CCI-SP:



5012-5311 ou 0800-771-3733

## Referências

BAILEY, B. Gastrointestinal Decontamination Triangle. **Clinical toxicology**, New York, v. 43, n. 1, p. 59-60, 2005.

BENSON, B. E.; et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. **Clinical toxicology**, New York, v. 51, p. 140-146, 2013.

BOTTEI, E. M.; SEGER D. L. Therapeutic approach to the critically poisoned patient. In: BRENT, J.; WALLACE, K. L.; BURKHART, K. K.; PHILLIPS, S. D.; DONOVAN, J. W. **Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient**, v. 1, ed. 1, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.

CARAVATI, E. M.; MÉGARBANE, B. Update of position papers on gastrointestinal decontamination for acute overdose. **Clinical toxicology**, New York, v. 51, p. 127, 2013.

LITOVITZ, T.L.; et al. 1996 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v.15, p. 447-500, 1997.

NELSON, L. S.; et al. Initial evaluation of the patient: Vital signs and toxic syndromes. In: NELSON, L. S.; et al. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**, New York: McGraw-Hill, 9ed., p. 33-36, 2011.

NELSON, L. S.; et al. Principles of managing the acutely poisoned or overdosed patient. In: NELSON, L.S.; et al. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**, New York: McGraw-Hill, 9ed., p. 37-45, 2011.

OLSON, K. R. Emergency evaluation and treatment. In: OLSON, K. R. **Poisoning & Drug Overdose**, v. 1, ed. 6, San Francisco: McGraw-Hill, 2012.

THANACOODY, R.; et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. **Clinical Toxicology**, Philadelphia, v. 53, n.1, p.5-12, 2015.





# O diagnóstico laboratorial toxicológico na suspeita de intoxicação aguda

## 2

A análise toxicológica é um componente essencial de um programa de controle de intoxicações. O Laboratório de Análises Toxicológicas da Prefeitura do Município de São Paulo (LAT-PMSP) tem como principais atribuições: contribuir para o diagnóstico das exposições agudas na emergência clínica, o monitoramento de drogas de abuso e drogas terapêuticas e o monitoramento biológico de exposição química ocupacional. O LAT-PMSP atende todos os serviços de saúde da atenção básica, média a alta complexidade da rede pública e privada, 24 horas por dia, ininterruptamente, todos os dias. Como serviço tradicional e de referência recebe amostras principalmente de unidades de saúde do MSP, mas também de outros municípios da região metropolitana de São Paulo, do estado de SP ou mesmo de outros estados da federação.

A Toxicologia analítica, aplicada à área da toxicologia clínica, compreende a detecção, identificação e frequentemente a quantificação de fármacos, xenobióticos e seus produtos de biotransformação em matrizes biológicas para auxiliar no diagnóstico, tratamento, prognóstico e prevenção de intoxicações:

- No diagnóstico, poderá confirmar ou excluir substâncias suspeitas, baseada nas síndromes tóxicas sugeridas a partir da história e exame físico. No caso de intoxicação por múltiplas substâncias, onde os sinais e sintomas são mistos, ou na detecção da presença de substâncias com início de ação mais demorado e ainda para distinguir psicoses orgânicas de tóxicas a toxicologia analítica também pode contribuir;
- No tratamento, guiar o manejo das intoxicações apoiando nas decisões médicas (hospitalização, observação, UTI, monitorização, intervenções, eliminação forçada ou uso de antídotos);
- No prognóstico, avaliar a gravidade da intoxicação, obter resposta sobre a precisão clínica, confirmar diagnóstico, apoiar os estudos de casos e auxiliar na determinação de padrões de exposição.

As solicitações pela equipe clínica de um *screening* toxicológico (diagnóstico diferencial) surgem, na maioria das vezes, da falsa ideia da existência de uma única e rápida análise capaz de confirmar a presença de qualquer agente tóxico determinante da intoxicação. Um laboratório de análises toxicológicas, de fato, dispõe de diferentes métodos orientados através de um planejamento toxicológico. Dos milhares de agentes capazes de provocar intoxicação, um laboratório tem habilidade para detectar somente cerca de um décimo desse total e de quantificar dezenas deles nas diversas matrizes biológicas disponíveis.

O método analítico inclui o conjunto de procedimentos ou técnicas desde o pré-tratamento da amostra até seu resultado final. Pode ter finalidade qualitativa, onde se verifica a presença ou ausência do agente tóxico na matriz biológica; ou quantitativa, onde se realiza a determinação dos analitos nas mesmas; podendo ser útil para evidenciar a natureza e a magnitude da exposição a um composto em particular ou a um grupo de compostos. Além disso, as técnicas analíticas podem ser divididas em:

- **Testes de triagem:** são rápidos e fornecem informações qualitativas ou semi-quantitativas para uma classe de agentes tóxicos (por exemplo, teste positivo para benzodiazepínicos, mas não necessariamente o diazepam), e algumas vezes podem gerar resultados falso-positivos. Assim, o resultado de uma técnica de triagem pode ser confirmado por técnicas analíticas mais definitivas.
- **Testes de confirmação:** identificam o composto específico em vez de simplesmente sua classe. Estes ensaios carecem de mais tempo (horas/dias) e intensivo trabalho, são de limitada disponibilidade, além de serem caros de se realizar. A técnica confirmatória de escolha para a grande maioria dos compostos é a cromatografia

gasosa acoplada à espectrometria de massas; e essa análise pode ser qualitativa ou quantitativa. Se disponíveis, análises confirmatórias serão necessárias quando houver possível envolvimento médico-legal ou do serviço social.

Devido à complexidade do diagnóstico e tratamento das intoxicações agudas, os resultados toxicológicos, quando disponíveis no tempo apropriado, podem influenciar no diagnóstico e tratamento subsequente do paciente intoxicado. Assim, avaliando a abordagem emergencial da intoxicação aguda, os resultados analíticos devem ser fornecidos rapidamente, usualmente dentro de 1 a 2 horas da chegada do paciente ao hospital, priorizando os casos onde o resultado terá influência na conduta a ser tomada.

A integração entre o clínico e o analista é indispensável para a obtenção de resultados apropriados, permitindo direcionar a análise e despendar o menor tempo possível para o desfecho da contribuição laboratorial: indicando, confirmando, estabelecendo ou excluindo a suspeita de intoxicação. Para que o diagnóstico laboratorial seja efetivo e colabore para a condução do caso, algumas informações são importantes para a definição do tipo de análise a ser realizada e interpretação dos resultados obtidos.

Abaixo, seguem algumas informações que devem ser investigadas pelo profissional ao solicitar a análise toxicológica:

- Possíveis toxicantes,
- Data e hora da exposição,
- Data e hora da coleta da amostra,
- Qual a quantidade estimada do(s) agente(s) tóxico(s) ao qual o paciente foi exposto,
- Produtos/medicamentos encontrados próximos ao paciente,
- Vias de exposição,
- Medicamentos utilizados pelo paciente (uso crônico),
- Medicamentos administrados ao paciente durante o atendimento de emergência,
- Ocupação do paciente,
- Presença de outras patologias (p. ex. alteração de função hepática, função renal) e
- Informações complementares.

No LAT-PMSP são realizadas análises qualitativas (identificação) e quantitativas (dosagem) do agente tóxico pesquisado, conforme quadro a seguir.

## Quadro 2 - Análises qualitativas

| Análises qualitativas                                   | Testes/sinônimos                                                                                                                                                                               | Amostra analisada                                                | Volume da amostra                                                                  | Especificidade da amostra                                                                                                                                                                                                                                                 | Tempo para emissão do laudo* |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>TESTE IMEDIATO PARA DETECÇÃO DE DROGAS DE ABUSO</b>  | Anfetamínicos, Antidepressivos tricíclicos, Barbitúricos, Benzodiazepinas, Cocaína, Fenciclidina, MDMA ( <i>ecstasy</i> ), Metadona, Metanfetamina, Morfina, Opiáceos, e tetraidrocannabinóis. | URINA                                                            | 10-20 mL                                                                           | 1 – Enviar amostra refrigerada;<br>2 – Coleta assistida e com Termo de Consentimento preenchido e assinado pelos: solicitante, coletor da amostra e paciente.                                                                                                             | 2 h                          |
| <b>TESTE DE TRIAGEM PARA AGENTES TÓXICOS</b>            | 1 - Cromatografia em camada delgada;<br>2 - Triagem de agentes tóxicos ou triagem toxicológica ou <i>screening</i> toxicológico.                                                               | PLASMA OU SORO<br><br>URINA<br><br>FLUIDO GÁSTRICO<br><br>OUTROS | 10 mL - adultos<br>5 mL - crianças<br><br>10-20 mL<br><br>10-20 mL<br><br>10-20 mL | 1 – Amostra de sangue deverá vir, preferencialmente, acondicionada em tubo seco. Porém, amostras acondicionadas em tubo com anticoagulantes são viáveis para análise;<br>2 – Amostras de sangue hemolisado poderão ser analisadas dependendo do agente tóxico pesquisado. | 5 h                          |
| <b>TESTE IMEDIATO PARA DETECÇÃO DE PARAQUAT</b>         | 1 - Paraquat;                                                                                                                                                                                  | URINA<br><br>OUTROS                                              | 10-20 mL<br><br>20 mL                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2 h                          |
| <b>PESQUISA PARA IDENTIFICAÇÃO DE METAIS PESADOS</b>    | 1 - Arsênio (As);<br>2 - Antimônio (Sb);<br>3 - Bismuto (Bi);<br>3 - Mercúrio (Hg);<br>4 - Prata (Ag).<br>5 - Chumbo.                                                                          | URINA<br><br>FLUIDO GÁSTRICO<br><br>OUTROS                       | 10-20 mL<br><br>20 mL<br><br>20 mL                                                 | 1 – Essas análises têm finalidade somente para diagnóstico de exposições agudas com grande quantidade de agente tóxico.<br>2 – Essas análises não são indicadas para diagnóstico em exposições crônicas.                                                                  | 2 h                          |
| <b>TESTE IMEDIATO PARA DETECÇÃO DE AZUL DE METILENO</b> | 1 - Azul de Metileno;<br>2 - Metileno.                                                                                                                                                         | URINA                                                            | 20 mL                                                                              | 1 - Neste caso, a urina poderá se apresentar com cor azul esverdeado a azul escuro.                                                                                                                                                                                       | 2 h                          |

| Análises qualitativas                                                      | Testes / sinônimos                                                                 | Amostra analisada   | Volume da amostra | Especificidade da amostra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tempo para emissão do resultado* |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA COLINESTERASE PLASMÁTICA</b>    | Colinesterase plasmática, Butirilcolinesterase - BuChE, Pseudocolinesterase - PChE | SANGUE COM EDTA     | 5 mL              | 1 - Amostra deverá chegar ao LAT com até 4 h após a coleta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 h                              |
| <b>DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA DA COLINESTERASE ERITROCITÁRIA</b> | Colinesterase eritrocitária, Acetilcolinesterase - AChE                            | SANGUE COM EDTA     | 5 mL              | 1 - Amostra deverá chegar ao LAT com até 4 h após a coleta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 h                              |
| <b>DETERMINAÇÃO SANGÜÍNEA DE ÁLCOOIS</b>                                   | Alcoolemia ou dosagem alcoólica ou determinação de etanol e/ou metanol.            | SANGUE COM EDTA     | 5 mL              | 1 - Enviar amostra refrigerada;<br>2 - Amostra deverá vir acondicionada em tubo bem vedado;<br>3 - Fazer assepsia do local da punção sangüínea com água e sabão;<br>4 - Não utilizar soluções alcoólicas na assepsia do local da punção sangüínea;<br>5 - Amostras de sangue coagulado não são viáveis para o método.                                                                                | 3 h                              |
| <b>DETERMINAÇÃO DA PORCENTAGEM DE METEMOGLOBINA</b>                        | Metemoglobinemia ou metaHb.                                                        | SANGUE HEPARINIZADO | 5 mL              | 1 - Amostra de sangue deverá vir acondicionada somente em tubo com heparina;<br>2 - Amostras de sangue coagulado/hemolisado não são viáveis para método;<br>3 - O procedimento de coleta da amostra sangüínea, deverá ser realizada no momento da saída do transporte da unidade solicitante, para evitar reversão da MetaHb;<br>4 - Amostra de sangue deve chegar ao LAT com até 2 h após a coleta. | 2 h                              |
| <b>DETERMINAÇÃO DO NÍVEL SÉRICO DE PARACETAMOL</b>                         | Paracetamol ou acetaminofeno.                                                      | SORO                | 5 mL              | 1 - Coletar amostra preferencialmente 4 h após a exposição. Após o pico de concentração plasmática do paracetamol;<br>2 - Amostras coletadas após 4 h da exposição também são viáveis para análise.                                                                                                                                                                                                  | 3 h                              |
| <b>DETERMINAÇÃO NÍVEL SÉRICO DE SALICILATOS</b>                            | Ácido acetilsalicílico ou AAS ou salicilemia ou salicilatos.                       | SORO                | 5 mL              | 1 - Coletar amostra preferencialmente de 2 a 4 h após a ingestão. Pois, trata-se do pico de concentração plasmática do agente.                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 h                              |

\* Tempo estimado por análise realizada.

## Referências

AZEVEDO, J.L.S. **A Importância dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica e sua Contribuição na Minimização dos Agravos à Saúde e ao Meio Ambiente no Brasil**. Dissertação de mestrado - Universidade de Brasília, 2006. 247 p.

CAZENAVE, S. O. S., CHASIN, A. A. M. Análises toxicológicas e a questão ética. **RevInter**, São Paulo, v.2, n.2, p. 5-17, 2009.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Gestão da qualidade laboratorial: é preciso entender as variáveis para controlar o processo e garantir a segurança do paciente. **Encarte de Análises Clínicas**. n. 1, p. 1-12, 2009. Disponível em: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/encarte\\_analises\\_clinicas.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/encarte_analises_clinicas.pdf). Acesso em: 07 ago. 2015.

FLANAGAN, R.J. Role of the Toxicology Laboratory in the Treatment of Acute Poisoning. In: DART, R.C. **Medical Toxicology**, Londres: Wiley; 3ed, p. 337-358, 2004.

WHO. **International Programme on Chemical Safety**, II. Technical guidance - 4. Analytical toxicology and other laboratory services. Disponível em: [http://www.who.int/ipcs/publications/training\\_poisons/guidelines\\_poison\\_control/en/index4.html](http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/guidelines_poison_control/en/index4.html). Acesso em: 11 ago. 2015.



# Antídotos e medicamentos auxiliares no tratamento das intoxicações

# 3

Os quadros a seguir apresentam os principais antídotos e medicamentos auxiliares no tratamento das intoxicações, distribuídos em ordem alfabética, com suas respectivas dosagens, indicações, posologias e mais algumas informações pertinentes. Alguns são encontrados comercialmente no Brasil, outros manipulados e alguns necessitam serem importados.



Quadro 4 - Principais antídotos e medicamentos auxiliares no tratamento das intoxicações

A

ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL                       | DCB          | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                      | INDICAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MECANISMO DE AÇÃO                                                                           | POSIOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticorpo anti-digoxina (FraçãoFab) / Digibind® |              | Ampola contendo 38 mg na forma de pó liofilizado + 75 mg de sorbitol.<br>Reconstituir em 4 mL de água estéril para injeção. Manter-se estável após reconstituição por 4 h, refrigerado (2 – 8°C). | Intoxicações graves por digitais. Reverte o distúrbio de condução AV, as arritmias ventriculares, a bradicardia sinusal e a hipercalcemia.<br><br>Intoxicações por plantas que contem glicosídeos cardiotônicos ( <i>Digitalis Purpurea</i> , <i>Nerium Oleander</i> , <i>Thevetia peruviana</i> ). | Reação antígeno-anticorpo                                                                   | Diluir cada ampola em 4 mL de água destilada. Dose variável conforme a quantidade ingerida. 1 ampola neutraliza 0,5 mg de digoxina ou digitoxina. Dose média: 4 - 6 ampolas para casos crônicos e 10 a 20 ampolas para casos agudos. Infusão lenta em 30 minutos preferencialmente através de filtro de 0,22 micron. | Não disponível no Brasil.<br><br>Não utilizar o produto quando houver alergia conhecida a proteína de ovelhas ou a papaína.<br><b>Deve estar disponível para uso em 1 h.</b> |
| Ácido Fólico                                    | Ácido Fólico | Manipular<br>Frasco-ampola multidoses de 10 mL, na concentração de 5 mg/mL, contendo 1,5% de álcool benzílico para uso IV.                                                                        | Intoxicação por Metanol.                                                                                                                                                                                                                                                                            | Catalisa a oxidação do ácido fórmico em produtos menos tóxicos (dióxido de carbono e água). | Administrar 1 mg/Kg até 50 mg diluídos em 100 mL de SG 5% IV a cada 4 h pelo período que perdurar a intoxicação.                                                                                                                                                                                                     | É utilizado em associação ao tratamento.<br><br><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b>                                                                              |

|                                                              |                        |                                                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Ácido Fólnico /<br/>Leucovorin cálcico<br/>injetável®</b> | Ácido<br>Fólnico       | Cartucho com 1<br>frasco-ampola com 50<br>mg para uso IV                       | Em intoxicações por<br>metanol (pode ser<br>utilizado em substituição<br>ao ácido fólico).                                      | Aumenta a transformação<br>do ácido fórmico em<br>dióxido de carbono e<br>água.                                                                                                                                                                                                                      | Administrar 1 mg/kg até 50 mg<br>diluídos em 100 mL de SG 5% IV<br>a cada 4h pelo período que<br>perdurar a intoxicação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Deve estar disponível<br>para uso<br>em 1 h.   |
|                                                              |                        |                                                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                |
| <b>Atropina</b>                                              | Sulfato de<br>atropina | Solução injetável em<br>ampolas de 1 mL<br>contendo 0,25 mg/mL<br>ou 0,5 mg/mL | Intoxicação por<br>inibidores da<br>acetilcolinesterase:<br>agrotóxicos,<br>carbamatos,<br>organofosforados, gás<br>Sarin, etc. | Forma metabolicamente<br>funcional do ácido fólico,<br>não requer redução pela<br>dihidrofolato-redutase e por<br>conseguinte pode<br>participar diretamente nas<br>reações de transferência<br>de carbono<br>necessárias para a<br>biossíntese de purinas e na<br>produção de DNA e RNA<br>celular. | Dose IV inicial: adultos 1 - 4 mg;<br>crianças: 0,01-0,05 mg/kg de<br>peso. Repetir em 5, 10, 15 ou 30<br>min. até obter atropinização<br>adequada (Boa Sat.O2, FC em<br>torno de 120 bpm e redução da<br>hipersecreção pulmonar). Dose<br>de manutenção: A dose e<br>intervalo de administração<br>devem ser modificados de<br>acordo com a resposta clínica,<br>variando com o tipo de InChE,<br>grau de inibição da AChE e uso<br>concomitante de oximas. | Deve estar disponível<br>para uso<br>imediato. |
|                                                              |                        |                                                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                |

## A

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL | DCB                       | APRESENTAÇÃO                              | INDICAÇÃO                                                                                                                                 | MECANISMO DE AÇÃO                                                         | POSOLOGIA                                                                                                                                                                            | OBSERVAÇÕES                                     |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Azul de metileno</b>   | Cloreto de metilitionínio | Manipular solução a 1% em ampolas de 5 mL | Metemoglobinemia provocada por intoxicação por nitratos, anilina, dapsona, fenazopiridina, em pacientes sintomáticos ou com MetaHb > 30%. | Redução da Metemoglobina à hemoglobina, via NADPH-metemoglobina-reductase | Administrar 1 - 2 mg/kg (0,1-0,2 mL/Kg) de uma solução a 1% iv em 5 minutos.Repetir se necessário a cada 6 - 8 h, em caso de intoxicação por oxidantes de longa ação como a Dapsona. | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |

## B - C

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL   | DCB                  | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | INDICAÇÃO                                                                                                                                                                                | MECANISMO DE AÇÃO   | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                              | OBSERVAÇÕES                                     |
|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Bicarbonato de Sódio</b> | Bicarbonato de Sódio | Bicarbonato de sódio a 5%; 50 mg/mL - caixa com 35 frascos plásticos de 250 mL. Bicarbonato de sódio a 8,4%; 84 mg/mL - caixa com 100 ampolas de vidro incolor de 10 mL, caixa com 35 frascos plásticos de 250 mL, caixa com 100 ampolas plásticas de 10 mL. Bicarbonato de sódio a 10%; 100 mg/mL - caixa com 100 ampolas de vidro incolor de 10 mL, caixa com 35 frascos plásticos de 250 mL, caixa com 100 ampolas plásticas de 10 mL. | Alcalinização sanguínea em intoxicações por antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos classe Ia (disipirâmida, hidroquinidina, pirmenol, procainamida, quinidina) e Ic (propafenona). | Correção de acidose | Adultos: Inicial: 1 - 2 mEq/Kg IV em 1 h. Manutenção: 1 - 1,5 mEq/Kg diluídos em 1000 mL de SG 5%, infundir 2 - 3 mL/Kg/h para manter débito urinário 2 mL/Kg/h. Crianças até 2 anos de idade: Recomenda-se solução a 4,2% e a taxa de administração IV não deve exceder 8 mEq/Kg/dia. | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |

## B - C

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL       | DCB                       | APRESENTAÇÃO                                                | INDICAÇÃO                                                                                                                                                                | MECANISMO DE AÇÃO                                                 | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Biperideno /Akineton®</b>    | Cloridrato de biperideno  | Ampolas de 1 mL com 5 mg/mL                                 | Utilizado no tratamento dos sintomas extrapiramidais ocasionados por intoxicações com neurolépticos (fenotiazinas, haloperidol) e também com metoclopramida e bromoprida | Agente anticolinérgico                                            | Adultos: 3 – 5 mg (6/6h S/N).<br>Crianças: 0,06 - 0,1 mg/kg/dose 6/6 h.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Reações adversas: Pode ocorrer: boca seca, rubor, taquicardia, agitação, hipertermia. Fármaco de abuso (controlado).<br><b>Deve estar disponível para uso em 1 h.</b> |
| <b>Bromocriptina /Parlodel®</b> | Mesilato de bromocriptina | Comprimidos de 2,5 mg em embalagem contendo 28 comprimidos. | Síndrome neuroléptica maligna causada por neurolépticos tais como haloperidol e outros antipsicóticos                                                                    | É um agonista central da dopamina.                                | Administrar 2,5- 10 mg VO ou por SNG 3 - 4 vezes ao dia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Em casos severos deve ser considerada a terapia associada com Dantrolene.<br><b>Deve estar disponível para uso em 4 h.</b>                                            |
| <b>Carvão ativado</b>           | Carvão vegetal ativado    | Manipular em pó fino, conforme normas internacionais        | Descontaminação gastrointestinal: 1 g corresponde a mais de 1 m2 de superfície absorvente.                                                                               | Adsorção da substância tóxica.<br><br>Não adsorve álcool e metais | Dose única VO ou por SNG: Crianças: 1 g/kg (crianças) até 50 g. Adultos: 50 g. Preparar em água ou SF: 0,9% (50 g/250 mL). Doses múltiplas por SNG: Podem ser utilizadas em algumas intoxicações como por antidepressivos tricíclicos e por fenobarbital e quando são utilizadas substâncias de liberação prolongada. Nestes casos adicionar um laxante na terceira dose. | Não adsorve álcoois e metais.<br>Contraindicado na presença de lesões corrosivas esofagógicas<br><b>Deve estar disponível para uso em 1 h.</b>                        |

|                       |                              |                                                                                                                                |                                                                                      |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ciproheptadina</b> | Cloridrato de ciproheptadina | Disponível em associação (1 mg de cobamamida e 4 mg de ciproheptadina).<br>Formulações comerciais: Cobavital®, cobactin®, etc. | Síndrome serotoninérgica; pode ser benéfica para aliviar sintomas leves a moderados. | Parece antagonizar a estimulação excessiva dos receptores 5-HT <sub>1A</sub> e 5-HT <sub>2</sub> , resultando em melhoria dos sintomas clínicos. | Adultos: Dose inicial 4 - 12 mg oral, seguido por 4 mg a cada 1 - 4 h, de acordo com a necessidade até o desaparecimento dos sintomas. Máximo de 32 mg/dia.<br>Crianças: 0,25 mg/kg/dose divididos a cada 6 h. Máximo de 12 mg por dia. | Geralmente contraindicado na presença de lesões corrosivas esofagogastricas.<br><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |
|-----------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## D - E

### ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL       | DCB                      | APRESENTAÇÃO                                                                                                | INDICAÇÃO                                                                                                                            | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                                                                                                 | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                                                  | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dantroleno / Dantrolen®</b>  | Dantroleno Sódico        | Pó Liofilo: Caixa com 12 frascos-ampola de 20 mg. Água para Injeção: Caixa com 12 frascos-ampola com 60 mL. | Hipertermia com rabdomiolise induzida por hiperatividade muscular não controlada por outros métodos (síndrome neuroléptica maligna). | Reduz a atividade da musculatura esquelética a partir da inibição da liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, reduzindo a temperatura corporal e o consumo de oxigênio. | Dose: adultos e crianças: 2-3 mg/Kg IV in bolus, a cada 5 a 10 min até dose total de no máximo 10 mg/Kg/dia. Infundir em acesso venoso periférico ou central exclusivo.                                                    | <b>Deve estar disponível para uso em 4 h.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Deferoxamina / Desferal®</b> | Mesilato de deferoxamina | Cada frasco-ampola contém 500 mg de mesilato de deferoxamina na forma liofilizada                           | Intoxicação por derivados do ferro, quando sua concentração sérica é superior a 450 - 500 µg/dL.<br><br>Pacientes politransfundidos. | Ferro: é capaz de deslocar o ferro, tanto em forma livre quanto ligado à ferritina e à hemossiderina, formando o complexo estável ferrioxamina (FO).                              | Em casos graves utilizar 15 mg/Kg/h IV em crianças e adultos, não excedendo um total de 6 g.<br><br>O objetivo final da terapia inclui ausência de coloração vinho na urina e níveis séricos de ferro abaixo de 350 µg/dL. | Doses de Fe elementar e sua toxicidade menor de 20 mg/kg;<br>Assintomático.<br>De 20 a 40 mg/kg: Intoxicação leve: sintomas GI.<br>De 40 a 60 mg/kg: Intoxicação moderada a grave: sintomas corrosivos GI e sistêmicos.<br>Maior de 60 mg/kg: Intoxicação potencialmente fatal.<br><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |

|                                                                  |             |                         |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diazepam</b>                                                  | Diazepam    | Ampolas com 10 mg/2 mL  | Em todos os casos em que haja necessidade de sedação como por exemplo: intoxicação por cocaína e ou por anfetaminas, síndrome neuroléptica maligna, convulsões etc.           | Incremento da neurotransmissão do GABA em todo o SNC                                                                                | Doses são muito variáveis dependendo da patologia. Em caso de intoxicação por cocaína em adultos, pode-se utilizar até um máximo de 100 mg IV (parceladamente).<br><br>Em crianças utilizar 0,3 a 0,5 mg/kg IV ou Retal, podendo repetir se necessário. | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b>                                                                                                    |
| <b>Dimercaprol / BAL@British Anti-lewisite</b>                   | Dimercaprol | Ampolas com 100 mg / mL | Intoxicações agudas e crônicas por mercúrio inorgânico, arsênico, ouro e, em associação com o EDTA cálcico dissódico, nas intoxicações por chumbo cursando com encefalopatia. | Possui dois grupos sulfidríla (-SH), competindo com os grupos sulfidríla das enzimas e proteínas teciduais                          | Chumbo: 4 mg / Kg IM de 4 / 4 h, por 3 a 5 dias.<br><br>Outros metais: 3 a 5 mg / Kg de 4 / 4 h ou 6 / 6 h por 2 dias; após, de 12 em 12 h por 10 dias.                                                                                                 | <b>Disponibilidade não emergencial.</b>                                                                                                            |
| <b>DMSA - Succimer (Ácido 2,3-dimercaptosuccínico) / Chemet®</b> | Succimer    | Cápsulas de 100 mg      | Intoxicações por metais: arsênico, chumbo e mercúrio.                                                                                                                         | Possui dois grupos sulfidríla (-SH) que se ligam aos metais, competindo com os grupos sulfidríla das enzimas e proteínas teciduais. | 10 mg / Kg VO de 8/8 h por 5 dias, seguido de 10 mg / Kg VO de 12/12 h por 14 dias. E recomendado aguardar 2 semanas antes de repetir o esquema terapêutico. Nos casos de plumbemia elevada após o fim da quelação, este período pode ser reduzido.     | Não disponível no Brasil. Substitui o BAL. Efeitos colaterais raros. Não depleta cobre, ferro ou zinco.<br><b>Disponibilidade não emergencial.</b> |



## D - E

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL                                     | DCB              | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | INDICAÇÃO                                                                                                                     | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                                                                                                                                                                  | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Edetato de Cálcio Dissódico</b>                            |                  | Manipular ampolas de 5 mL/500 mg para uso IV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Intoxicações por chumbo, cádmio, cobre, arsênico e zinco                                                                      | O cálcio do EDTA é deslocado e substituído pelo chumbo, formando um composto muito estável eliminado pelos rins. 50% em 1 h e 95% em 24 h.                                                                                                         | Diluir 50 - 75 mg/Kg em SG 5% (não exceder concentração de 3%). Aplicar 250 a 500 mL IV em 1 h de 12/12 h por 5 dias; repetir em 5 dias.                                                                                                                                                                                                                                | Não disponível no Brasil. Teratogênico, nefrotóxico e pode depletar zinco. Pode ocorrer febre, mialgia, cefaléia, anorexia, glicosúria, congestão nasal, lacrimejamento, hipotensão, inversão de onda T no ECG, aumento do TP. Na encefalopatia por chumbo associar ao BAL. |
| <b>Emulsão lipídica intravenosa/ Lipofundin® MCT/LCT 20%.</b> | Emulsão lipídica | Frasco de vidro com 100 e 500 mL. Cada 100 mL da solução contém: óleo de soja (triglicerídeos de cadeia longa) 10,0 g, triglicerídeos de cadeia média 10,0 g. Excipientes (*) q.s.p. 100 mL. (*) Excipientes: lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, α-tocoferol e água para injetáveis. Conteúdo de ácidos graxos essenciais: ácido linoleico 48,0 - 58,0 g/L, ácido α-linolênico 5,0 - 11,0 g/L. | Casos graves de intoxicação por antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores lipofílicos e bloqueadores de canais de cálcio. | 1) Aprisionamento lipídico ( <i>Lipid Sink or Sponge Mechanism</i> ): a emulsão lipídica injetada aprisiona o toxificante, afastando-o do tecido alvo; 2) Modulação do metabolismo intracelular e 3) Ativação dos canais de $Ca^{++}$ e $Na^{+}$ . | Emulsão lipídica a 20% - Administração de 1 a 1,5 mL/kg IV em 1 minuto, podendo ser repetida em casos de parada cardíaca a cada três a cinco minutos até um total de três doses. Após, infundir 0,25 a 0,5 mL/kg/minuto por 30 a 60 minutos, até a recuperação hemodinâmica ocorrer. Idealmente, a infusão deve ser interrompida antes de atingir um máximo de 8 mL/kg. | <b>Disponibilidade não emergencial.</b><br><br>Deve estar disponível para uso imediato.                                                                                                                                                                                     |

| Etanol | Álcool etílico | Manipular solução injetável de álcool absoluto a 0,8 g/mL em ampolas de 10 mL. | Intoxicações por metanol e etilenoglicol | Compete com o metanol e o etilenoglicol pela desidrogenase alcoólica, impedindo a metabolização do agente tóxico. | <p>Dose inicial: 0,8 g/kg diluído a 10% IV em 01 h, desnecessário se nível sérico de etanol &gt; 100 mg/dL. Dose de manutenção: 130 mg/kg/h diluído à 10%, mantendo etanol sanguíneo entre 100 e 150 mg/dL. Corrigir a dose para: Alcoolatras sem lesão hepática: 150 mg/kg/h. Em tratamento com hemodíalise: 250 a 350 mg/kg/h. Na ausência da solução injetável, pode ser utilizada solução de etanol (Whisky/Aguardente) diluída a 20% V/V em água ou suco de fruta, por VO. - 2 mL/kg.</p> | <p>Efeitos colaterais: náusea, dor epigástrica, vômitos, agitação psicomotora (embriaguez).<br/><b>Deve estar disponível para uso em 02 h.</b></p> |
|--------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|--------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## F - L

### ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL                                                             | DCB           | APRESENTAÇÃO                                                                                                                               | INDICAÇÃO                                                                                                                           | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                                                                               | POSOLOGIA                                                                                                                                   | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fitomenadiona -<br/>Vitamina K1/Kanakion®<br/>MM - Kanakion® MM<br/>pediátrico</b> | Fitomenadiona | Kanakion® MM Ampola de 1 mL com 10 mg para uso IV.<br><br>Kanakion® MM pediátrico ampola de 0,2 mL com 1 mg/1 mL, para uso IV, IM ou oral. | Intoxicação por raticidas cumarínicos, derivados da indandiona e anticoagulantes orais.                                             | Precursor da síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X.                                                                                                 | Adulto: 10 a 20 mg cada 8 – 12 h (máx. 50 mg).<br><br>Criança: 0,3 mg/Kg cada 8 – 12 h.                                                     | Não usar via IM em hemorragia, preferir IV e administrar plasma ou sangue frescos.<br><br>Doses de 50 a 200 mg/dia podem ser necessárias.<br><br><b>Deve estar disponível para uso em 4 h.</b> |
| <b>Fisostigmina</b>                                                                   | Fisostigmina  | Ampolas de 2 mL com 1 mg/mL                                                                                                                | Antídoto específico para intoxicações graves por anticolinérgicos, com ação central e periférica, indicado para os sintomas de SNC. | É um carbamato. Causa inibição reversível da acetilcolinesterase, levando a um aumento da acetilcolina, que antagoniza os efeitos dos agentes anticolinérgicos. | Uso IV em 2 - 5 minutos:<br><br>Adultos: 1 a 2 mg<br><br>Crianças: 0,5 mg<br><br>Esta dose pode ser repetida após 40 minutos se necessário. | Não disponível no Brasil.<br><br><b>Deve estar disponível para uso em 4 h.</b>                                                                                                                 |

|                            |            |                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------|------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Flumazenil/Lanexat®</b> | Flumazenil | Ampola de 5 mL com 0,5 mg (0,1 mg/mL). | <p>Intoxicações graves por benzodiazepínicos.</p> <p>Seu uso em coma de causa desconhecida ou em que se suspeite do uso de múltiplos toxicantes, necessita cautela pelo risco de convulsões, arritmias e síndrome de abstinência.</p> | <p>Antagoniza a ação dos benzodiazepínicos (BZD), imidazopiridinas (Zolpidem®) e outros toxicantes que atuam nos receptores de BZD do SNC, por meio da inibição competitiva do complexo receptor GABA-BZD.</p> <p>Reverte o efeito sedativo e melhora parcialmente a depressão respiratória induzida pelos BZD.</p> <p>Não altera a farmacocinética dos BZDs.</p> | <p><b>Adultos:</b><br/>Dose inicial: 0,3 mg IV em 30 segundos, repetindo após 30 segundos se necessário. Caso não ocorra reversão da sedação repetir a mesma dose com intervalos de 1 minuto, até um máximo de 3 mg.</p> <p>Pacientes com resposta parcial à estas doses, podem requerer infusão contínua de 0,2 a 1 mg/h (diluir em SG 5% ou SF 0,9%).</p> <p>Crianças acima de 1 ano:<br/>Dose inicial: 0,01 – 0,02 mg/kg IV em 15 segundos, se não ocorrer reversão da sedação após os 45 segundos seguintes, repetir a mesma dose em intervalos de 1 minuto até por 4 vezes, totalizando 0,05 mg/kg or 1 mg.</p> | <p>Se infundido rápido, pode ocorrer vômito, sudorese, tremor, alteração da PA e FC.</p> <p>Início de ação em 1 - 2 minutos, efeito máximo em 5 a 10 min. e duração de ação de 15 a 140 min.</p> <p><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b></p> |
|----------------------------|------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## F - L

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL  | DCB                 | APRESENTAÇÃO                                                                  | INDICAÇÃO                                         | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                                                                                                            | POSOLOGIA                                                                                                                                                                                                                                                           | OBSERVAÇÕES                                                                                                               |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gliconato de cálcio</b> | Gliconato de cálcio | Ampola a 10% de gliconato de cálcio.                                          | Intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio. | Aumenta a concentração do $\text{Ca}^{2+}$ extracelular aumentando assim o gradiente de concentração transmembrana celular, permitindo um maior influxo de cálcio para o meio intra-celular. | Intoxicação por bloqueador de canal de cálcio:<br>Casos graves, necessitam de 20 mL de gliconato de cálcio a 10%, diluído em SF 0.9% 100 mL IV em 5 minutos, podendo repetir 2x e se boa resposta, deixar em infusão contínua (até 10 mL/h).                        | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b>                                                                           |
|                            |                     | Gel a 2,5% de gliconato de cálcio (manipulado).                               | Intoxicação por ácido fluorídrico.                | A aplicação tópica permite que os sais de cálcio reajam com os íons fluoretos formando fluoreto de cálcio, que é insolúvel, prevenindo maior penetração da queimadura na pele.               | Intoxicação por ácido fluorídrico:<br>Adultos: 10 mL de solução a 10% em 50 mL de SF 0.9% IV em 4 h.<br>Crianças: 0,3 a 0,4 mL/Kg de solução a 10% diluída em SF 0.9% IV em 4 h.<br>Também pode ser utilizada a forma em gel nas queimaduras por ácido fluorídrico. |                                                                                                                           |
| <b>Glucagon</b>            | Glucagon            | Frasco-ampola com 1 mg (correspondente a 1 UI) + ampola com 1 mL de diluente. | Intoxicações por beta-bloqueadores                | Aumento do AMPc no coração, com efeito cronotrópico e inotrópico positivo.                                                                                                                   | Dose inicial: 50 - 150 µg/Kg IV lentamente.<br>Dose de manutenção: 10 a 50 µg/Kg/h.                                                                                                                                                                                 | Pode ocorrer: Náusea, vômito, hiperglicemia, hipotensão, hipocalcemia.<br><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |

|                                      |                   |                                                                                                                                |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hidroxocobalamina / Cyanokit®</b> | Hidroxocobalamina | Frasco com 5 g de hidroxocobalamina. Cada mL de solução reconstituída com 200 mL de SF 0,9% contém 25 mg de hidroxocobalamina. | Intoxicação por cianeto com manifestações moderadas a graves. | Substitui seu grupamento hidroxila pelo cianeto livre no plasma formando a cianocobalamina, que é excretada na urina.<br><br>Quando administrada a pacientes intoxicados por cianeto, melhora rapidamente a frequência cardíaca e a pressão sanguínea sistólica e reduz a acidemia, sendo o prognóstico melhor quando a hidroxocobalamina é administrada precocemente, antes de ocorrer parada cardiopulmonar.<br><br>Apresenta como principal vantagem a não interferência na oxigenação tecidual. | Uso hospitalar:<br><br>Adultos: Infundir 5 g IV durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 5 g poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 h. Não exceder um total de 10 g, incluindo a dose pré-hospitalar.<br><br>Crianças: Infundir 70 mg/kg IV durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 70 mg/kg poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 h, não excedendo um total de 10 g, incluindo a dose pré-hospitalar. | Leves efeitos adversos: descoloração da pele, cromatúria, urticária, alergia.<br><br><b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## F - L

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL | DCB           | APRESENTAÇÃO                                                            | INDICAÇÃO                                                                                                              | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                                                                                                                                                          | POSOLOGIA                                                                                                                | OBSERVAÇÕES                            |
|---------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| L-carnitina               | Levocarnitina | Solução injetável IV, manipulada em ampolas de 2 mL contendo 300 mg/mL. | Indicada em situações de coma, hepatotoxicidade, hiperamonemia ou níveis séricos de ácido valproico acima de 450 mg/mL | Vários estudos demonstram queda dos níveis séricos de Carnitina livre e Carnitina total nos pacientes em uso de ácido valproico, enquanto outros indicam que a suplementação desta substância atenua a hiperamonemia e a hepatotoxicidade. | Dose inicial: 100 mg/kg IV em 30 minutos (máx.: 5 g).<br>Dose de manutenção: 15 mg/kg IV a cada 4 h até melhora clínica. | Deve estar disponível para uso em 4 h. |

## P - T

## ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

| NOME GENÉRICO / COMERCIAL        | DCB                      | APRESENTAÇÃO                                        | INDICAÇÃO                                                                                                    | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                             | POSOLOGIA                                                                                                                                                       | OBSERVAÇÕES                                     |
|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Penicilamina / Cuprimine®</b> | Penicilamina             | Frascos com 50 cápsulas de 250 mg.                  | Mais utilizado nas intoxicações agudas por cobre, mas também nas por mercúrio, chumbo e na Doença de Wilson. | Não conhecido; Opção de quelação quando o tratamento com BAL ou EDTA acarretar reações adversas muito graves. | Adultos: 250 mg 6/6 h VO por 3 a 10 dias.<br>Crianças: 20 a 40 mg/Kg/dia VO (máximo de 1 g/dia) por 3 a 10 dias.                                                | <b>Deve estar disponível para uso em 04 h.</b>  |
| <b>Piridoxina (Vitamina B6)</b>  | Cloridrato de piridoxina | Manipular ampolas de 100 mg/1 mL para uso IM ou IV. | Intoxicação por isoniazida (INH)                                                                             | Previne a depleção do GABA.                                                                                   | Utilizar 1 g de piridoxina para cada 1 g de INH até o máximo de 5g; infundir IV em solução a 10% em 5 a 10 minutos, repetir após 15 a 30 minutos se necessário. | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |
|                                  |                          | Manipular ampolas de 100 mg/1 mL para uso IM ou IV. | Intoxicação por etilenoglicol                                                                                | Aumenta o metabolismo do ácido glicólico em glicina, metabólito menos tóxico.                                 | Aplicar 100 mg de piridoxina diluída à 10% em SF 0,9 % IV de 6/6 h.                                                                                             |                                                 |



| P - T                                                              |                         |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                          |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ANTÍDOTOS E MEDICAMENTOS AUXILIARES NO TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES |                         |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                    |                                                                                                                                                                        |                                          |
| NOME GENÉRICO / COMERCIAL                                          | DCB                     | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                       | INDICAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                  | MECANISMO DE AÇÃO                                                                                  | POSOLOGIA                                                                                                                                                              | OBSERVAÇÕES                              |
| Polietilenoglicol                                                  |                         | Manipular:<br>Polietilenoglicol 3350 - 236 g, Sulfato de Sódio - 22,74 g, Bicarbonato de Sódio - 6,74 g, Cloreto de Sódio - 5,86 g, Cloreto de Potássio - 2,97 g em pó para diluir em 4 L de água. | Irrigação intestinal:<br>Na ingestão de cocaína e/ou heroína "mulas".<br>Em intoxicações por preparações de liberação prolongada de lítio.<br>Em intoxicações por ferro, quando há evidência da presença de comprimidos na luz intestinal. | Limpeza mecânica.                                                                                  | Lavado intestinal contínuo por sonda naso-enteral:<br><br>9 meses - 6 anos: 500 mL/h.<br><br>6-12 anos: 1.000 mL/h.<br><br>Adolescentes e adultos: 1.500 - 2.000 mL/h. | Deve estar disponível para uso imediato. |
| Protamina / Protamina 1000®                                        | Cloridrato de protamina | Solução injetável: 10 mg/mL. Embalagem contendo 25 ampolas de 5 mL.                                                                                                                                | Inativação da heparina.                                                                                                                                                                                                                    | Combina-se com a heparina para formar um complexo estável, desprovido de atividade anticoagulante. | Aplicar IV lentamente conforme necessidade: Cada 1 mL inativa 1000 U de heparina.                                                                                      | Deve estar disponível para uso imediato. |
| Sulfato de magnésio                                                | Sulfato de magnésio     | Manipular envelopes com 10 ou 20g.                                                                                                                                                                 | Como catártico quando do uso de carvão ativado em múltiplas doses.                                                                                                                                                                         | Catártico salino.                                                                                  | Administrar VO ou via SNG:<br>Crianças: 250 mg/Kg /dose.<br>Adultos: 15 - 30 g/dose                                                                                    | Deve estar disponível para uso em 04 h.  |

|                              |                     |                                                                     |                                |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                        |                                                 |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Tiamina (Vitamina B1)</b> | Tiamina             | Ampolas de 100 mg/1 mL                                              | Intoxicação por Etanol.        | Previne a encefalopatia de Wernicke.                                                                                                             | Aplicar 100 mg diluídos em 100 mL de SG 5% IV.                                                                                                                                         | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |
|                              |                     |                                                                     | Intoxicação por Etilenoglicol. | Aumenta o metabolismo do ácido glicólico em alfa-hidroxi-beta-cetoácido, produto metabólico menos tóxico.                                        | Aplicar 100 mg diluídos em 100 mL de SG 5% IV de 6/6 h.                                                                                                                                |                                                 |
| <b>Tiosulfato de sódio</b>   | Tiosulfato de sódio | Manipular solução de tiosulfato de sódio a 25% em ampolas de 10 mL. | Intoxicações por cianeto.      | Aumento da oferta de grupos sulfidrílica (-SH) que promove a conversão do cianeto em tiocianato, produto menos tóxico que é eliminado via renal. | Adultos: 12,5 gr (50 mL/IV) lentamente; repetir metade da dose em 30-60 minutos.<br><br>Crianças: 400 mg/Kg a 25% (1,6 mL/Kg) IV lentamente (2,5 a 5,0 mL/min) até um máximo de 50 mL. | <b>Deve estar disponível para uso imediato.</b> |

## Referências

BRASIL. Protocolo de uso na intoxicação por cianeto, Anexo da Portaria Nº 1.115, de 19 de outubro de 2015 - **MS - SAS**. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo\\_Uso/ProtocoloUso\\_Hidroxicobalamina\\_20](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/ProtocoloUso_Hidroxicobalamina_20). Acesso em: 15 mar 2016.

DOYON, S. Antiepileptics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.645-656, 2015.

GALVÃO, T.F.; et al. Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, s.1, p.167-177, 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X201301300015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X201301300015&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 25 fev. 2015.

HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill. Professional, 2015, 1882p.

PHYSICIANS' DESK REFERENCE, Montvale: **Medical Economics Company**, Inc. 51ed., p. 1548, 1997.

USP 23 – NF 18. **The United States Pharmacopeia XXIII and the National Formulary XVIII**. United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, p. 4454-4455, 1999.

# Intoxicação por drogas de abuso

# 4

Embora os povos primitivos já tivessem o domínio sobre um acervo considerável de substâncias psicoativas, o qual era utilizado para diversos fins, não se pode negar que a evolução do conhecimento, aliado a novas tecnologias, tenham dado origem a uma multiplicidade de drogas que, utilizadas isoladamente ou em associação, levam a quadros clínicos complexos e muitas vezes fatais. Os capítulos seguintes têm por objetivo fornecer subsídios para uma melhor abordagem terapêutica do paciente vítima de intoxicação aguda por essas drogas, através de uma análise resumida dos principais fatores envolvidos que são:

- Drogas mais comuns em nosso meio;
- Mecanismo de ação das drogas;
- Métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis.

Existem várias formas de classificar as drogas de abuso, seja pela sua estrutura química, pela sua origem natural ou sintética, pelo seu mecanismo de ação ou pelos seus efeitos clínicos. Tendo em vista a grande multiplicidade de drogas, origens e ações, foi adotada uma classificação quanto à ação das drogas sobre o Sistema Nervoso Central, adaptada de L. Chalout, 1971. (Quadro 5).

## Classificação

**Quadro 5** - Classificação quanto à ação das drogas sobre o Sistema Nervoso Central

| CLASSE                                                                               | PRINCIPAIS DROGAS                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Depressores da Atividade do SNC - Psicolépticos</b>                               | Hipnóticos, barbitúricos e benzodiazepínicos                                                                               |
|                                                                                      | Opiáceos naturais: ópio, morfina, codeína (extraídos diretamente do cálice da papoula)                                     |
|                                                                                      | Opiáceos semissintéticos: heroína (resultado de modificações parciais da substância original)                              |
|                                                                                      | Opioides: zipeprol, metadona, fentanila, etc. (são fabricados em laboratórios e de ação semelhante aos opiáceos).          |
|                                                                                      | Substâncias voláteis de abuso: inalantes e solventes de colas, tintas, removedores, lança-perfume, cheirinho da Lolô, etc. |
|                                                                                      | Álcool                                                                                                                     |
| <b>Estimulantes da Atividade do SNC - Psicoanalépticos</b>                           | Efedrina, cocaína                                                                                                          |
|                                                                                      | Anfetaminas e análogos                                                                                                     |
| <b>Perturbadores da Atividade do SNC - Psicotomiméticos</b>                          | LSD-25                                                                                                                     |
|                                                                                      | Metanfetaminas: <i>ecstasy</i> (MDMA), DOB ("cápsula do vento"). Cetamina, fenciclidina.                                   |
|                                                                                      | <i>Poppers</i> (nitritos)                                                                                                  |
|                                                                                      | Mescalina (cacto mexicano), psilosibina (certos cogumelos).                                                                |
|                                                                                      | Anticolinérgicas: medicamentos (Bentyl®, Artane®), plantas ("chá de lírio", trombeteira, zabumba ou saia branca).          |
|                                                                                      | THC (maconha).                                                                                                             |
| <b>Novas Drogas Sintéticas (Possuem atividade estimulante e perturbadora do SNC)</b> | Canabinoides sintéticos ( <i>Spice</i> , <i>K-2</i> ).                                                                     |
|                                                                                      | Catinonas sintéticas (análogas das anfetaminas - "sais de banho").                                                         |

É importante a busca por uma padronização na assistência ao paciente com suspeita de intoxicação por drogas de abuso, que deve ser iniciada, quando possível, desde o atendimento pré-hospitalar. A tomada de decisão quanto ao tratamento poderá ser facilitada por meio de informações que podem ser obtidas com o paciente, familiares e/ou acompanhantes, tais como:

- O que foi usado? => Drogas de abuso são adulteradas ou utilizadas em associação, aumentando seu potencial para complicações;
- Por que via foi utilizada? => Houve ingestão? Inalação? Contato dérmico? Uso IV?
- Quanto tempo após o uso os sintomas iniciaram? => pode ser uma síndrome de abstinência e não uma intoxicação.

A precocidade na identificação destas drogas e dos quadros clínicos associados é fator condicionante para a eficácia do tratamento.

Por outro lado, os programas de prevenção às drogas buscam evitar o primeiro contato com as substâncias e ajudar os usuários a controlar a dependência por meio de tratamento, reabilitação e reintegração social. A prevenção de novas ocorrências também se dá através de uma avaliação clínica, exames subsidiários, medidas de suporte e específicas adequadas e de um efetivo seguimento clínico e da saúde mental.

## Referências

UNODOC. **Drogas: Marco legal**. Disponível em: <http://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>. Acesso em: 04 fev. 2016.

CHALOULT, L. Une nouvelle classification des drogues toxicomanogènes. **Toxicomanies**. v.4, n.4. p. 371-5, 1971.

CARDIA, E.; BASTOS, F. As classificações das substâncias psicoativas no processo de ensino-aprendizagem de toxicologia e psicofarmacologia em ciências, biologia e programas de saúde e prevenção educacional: uma contribuição. **IV Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências**. Disponível em: <http://fep.if.usp.br/~profis/arquivos/ivenpec/Arquivos/Painel/PNL070.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2016.

## 4.1 Drogas depressoras do SNC

### Etanol

#### Visão geral

Droga lícita, com propriedade depressora sobre o SNC, com potencial para abuso. É a droga mais usada e abusada no mundo.

#### Apresentações

Apresenta-se na forma líquida e é utilizada por via oral.

#### Mecanismos de efeitos tóxicos

Depressão do SNC por potencialização da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e bloqueio do receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) do glutamato.

Pode ocorrer também hipoglicemia por inibição da gliconeogênese, principalmente em desnutridos e crianças.

#### Dose tóxica

As doses tóxicas são muito variáveis e dependem principalmente da tolerância individual, do uso concomitante de outros fármacos e da porcentagem aproximada de etanol em alguns produtos. Intoxicação leve a moderada é esperada com a ingestão de 0,7 g/Kg de etanol absoluto (correspondente a 100 mg/dL de etanolemia).

#### Farmacocinética

- **Absorção**

- É um álcool que atravessa rapidamente as membranas celulares;
- Bem absorvido pelo trato digestivo (25% no estômago, 75% no intestino delgado, com uma pequena quantidade absorvida pelo restante do intestino), 80 a 90% da dose ingerida é absorvida em 60 minutos;
- Atravessa a barreira hematoencefálica e placentária;
- Alguns fatores podem alterar a absorção do etanol, dentre eles alta concentração de etanol, presença de alimentos, etc.



- **Pico plasmático**  
30 a 90 minutos.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,5 a 0,6 L/Kg;
  - Ligação proteica: 0%.
- **Metabolismo**
  - Através de pelo menos três vias diferentes:
    - Via Principal: das desidrogenases => álcool-desidrogenase converte o etanol a acetaldeído e a seguir a aldeído-desidrogenase converte este em ácido acético.
    - Via sistema oxidativo microsomal do etanol (MEOS; CYP2E1), metabolizando o acetaldeído em ácido acético – passível de indução;
    - Via peroxidase-catalase, também metabolizando o acetaldeído em ácido acético;
  - A taxa de metabolização está em torno de 13 a 25 mg/dL/h, podendo chegar a 50 mg/dL/hora em etilistas crônicos.
- **Eliminação**  
Primariamente por oxidação no fígado e segue cinética de ordem-zero.

## Manifestações Clínicas

- Dependem do nível sérico de etanol e da tolerância do paciente.
- De acordo com o nível de alcoolemia observa-se:
  - 50 a 150 mg/dL: Verbosidade, reflexos diminuídos, visão borrada, excitação ou depressão mental;
  - 150 a 300 mg/dL: Ataxia, confusão mental, hipoglicemia (principalmente em crianças), logorreia;
  - 300 a 500 mg/dL: Incoordenação acentuada, torpor, hipotermia, hipoglicemia (convulsões), distúrbios hidreletrolíticos (hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia), distúrbios ácido-básicos (acidose metabólica);
  - > 500 mg/dL: Coma e falência respiratória e/ou circulatória podendo levar ao óbito.



**Quadro 6** - Porcentagem aproximada de etanol em alguns produtos

| PRODUTO COMERCIAL   | PORCENTAGEM |
|---------------------|-------------|
| Produtos medicinais | 0,3-70%     |
| Cerveja             | 4-12%       |
| Vinho               | 10-20%      |
| Colutórios          | 15-78%      |
| Loções pós -barba   | 15-80%      |
| Rum, vodka          | 40-50%      |
| Uísque e cachaça    | 40-50%      |
| Perfumes            | 25-95%      |
| Colônias            | 40-60%      |

**Diagnóstico****▪ Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico atentando para os sintomas citados nas manifestações clínica.

**▪ Complementar****° Laboratorial específico**

Determinação em sangue total do nível de etanol e metanol por cromatografia gasosa. Colher o sangue utilizando seringa heparinizada. É importante ter o cuidado de antes da punção venosa fazer a assepsia com água e sabão.

**° Laboratorial geral**

- Hemograma;
- Eletrólitos;
- Cálcio, magnésio;
- Glicemia (Hipoglicemia);
- Gasometria + pH (acidose);
- Avaliar presença de cetonúria e determinar a presença de lactato sérico;
- RX de tórax (verificar broncoaspiração);
- ECG (arritmias);
- Função hepática e renal;
- TC de crânio em caso de associação com trauma com sintomas neurológicos.

## Diagnóstico Diferencial

Deve-se eliminar um grande número de outras causas geradoras de sintomatologia análoga, tais como:

- Hipoxemia;
- Outras intoxicações isoladas ou associadas (metanol, polietileno-glicol, outros depressores do SNC, etc);
- Sepses;
- Hipoglicemia;
- Encefalopatia hepática;
- AVC;
- Estado pós-convulsivo;
- TCE (quedas, espancamento);
- Síndrome de Abstinência alcoólica.

É interessante notar que a intoxicação por metanol possui sintomas iniciais muito semelhantes aos da intoxicação por etanol - náuseas, vômitos, cefaléia, tontura, sonolência. Ocorre melhora temporária por um período de 12 a 24 horas, após o que retornam os vômitos e uma sensação de mal-estar, dor epigástrica, visão dupla ou borrada, diminuição dos campos visuais, midríase hiporreativa, hiperemia e/ou edema da papila óptica, evoluindo com agitação, acidose metabólica grave, hiperpnéia, choque, insuficiência renal, convulsões e coma.

- O gap osmolar (GO) e o ânion gap (AG) são úteis no diagnóstico da ingestão de álcool tóxico. Um GO > 10 mOsm com um AG > 12 sugerem a ingestão de álcool tóxico.
- Nível sérico ou urinário aumentado de cetona pode indicar cetoacidose alcoólica, jejum prolongado ou cetoacidose diabética.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - Descontaminação por lavagem gástrica somente em caso de ingestão recente (01 hora) de grande quantidade de álcool ou associação com outros produtos tóxicos, sempre tendo o cuidado de proteger as vias aéreas.

- Não induzir vômitos, para evitar broncoaspiração.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Não há.

- **Sintomáticos**

- Administrar tiamina para prevenir a encefalopatia de Wernicke, previamente ou associada à administração de glicose.
  - Adultos: 100 mg diluídas em SF 0,9% ou SG a 5% IV ou VO.
  - Crianças: 50 mg diluídas em SF 0,9% ou SG a 5% IV ou VO.
- Obter glicemia capilar e repor glicose se necessário.
  - Em caso de hipoglicemia:
    - \* Adultos – 25 g de glicose (50 mL de glicose 50%) IV – exceto em caso de edema cerebral. Repetir se necessário. Manter com SG a 5% IV.
    - \* Crianças – 0,5 a 1 g/kg (2 a 4 mL de glicose a 25%) IV - exceto em caso de edema cerebral. Repetir se necessário. Manter com SG a 10% (2 a 4 mL/Kg/h) IV em infusão contínua.

Em caso de convulsão, administrar:

- Diazepam: Atenção para efeito aditivo da associação de benzodiazepínicos e etanol na depressão respiratória.
  - Adultos: 5 a 10 mg por via endovenosa, em bolus (podendo repetir se necessário até um máximo de 30 mg);
  - Crianças: 0,2 a 0,5mg/kg (máximo de 5mg). Repetir a cada 5 a 10 minutos se necessário até um total de 5 mg em crianças abaixo de 5 anos ou 10 mg em crianças acima de 5 anos;
  - Na falta de acesso venoso, pode ser utilizada a via retal na dose de:
    - \* Adultos: 0,2 mL/Kg.
    - \* Crianças: 0,5 mL/Kg em crianças.

Midazolam: Como alternativa à falta de acesso venoso:

- Adultos: 10 a 15 mg IM;
- Crianças: 0,2 mg/Kg (máximo de 7 mg).

Se houver edema cerebral, administrar manitol (0,5 a 1 g/kg) IV;

Choque, desidratação e acidose: aportar soluções isotônicas de cloreto ou bicarbonato de sódio.

## Intercorrências

### Encefalopatia de Wernicke

- Síndrome aguda: Deve-se à deficiência de tiamina e tem um início abrupto, caracterizado pela tríade:
  - Distúrbios oculares, com nistagmo.
  - Paralisia do abducente bilateral.
  - Paralisias oculares até a oftalmoplegia total.
- Ocorre também ataxia cerebelar, atingindo o tronco e membros inferiores, com marcha de base ampla e oscilante;
- Confusão mental, apresentando desorientação, sonolência, desatenção e baixa capacidade de resposta;
- Este quadro pode associar-se a sintomas de abstinência;
- A encefalopatia de Wernicke é considerada como emergência médica e a mortalidade dos casos está em torno de 17%;
- Seu tratamento é com tiamina.

### Psicose de Korsakoff

Síndrome crônica: Pode aparecer gradualmente, isolada ou associada a Encefalopatia de Wernicke, com sinais de falhas da memória de evocação, desorientação, falta de concentração, apatia e, por vezes, fabulação.

### Síndrome de abstinência

Semelhante à dos outros sedativos hipnóticos.

#### Manifestações clínicas

- Pode ocorrer em 12 a 72 horas após o consumo e/ou após modificação da forma de beber (redução da quantidade ou frequência de consumo);
- Com níveis mínimos de dependência, aparecem náuseas, debilidade, ansiedade, transtornos do sono, tremores discretos (menos de um dia);
- Em grandes dependentes, ocorrem náuseas e vômitos, fraqueza, sudorese, câimbras, tremores (máximo em 24 a 48 horas), ansiedade, hiperreflexia, alucinações visuais (“alucinação alcoólica” – “Micropsia”), e crises epiléticas tônico-clônicas;
- Em fase mais avançada, nota-se agitação psicomotora e perda da consciência;

- Pode evoluir para o delírium tremens por volta do terceiro dia, com hipertermia e falência cardiovascular;
- A síndrome de abstinência é autolimitada, ocorrendo recuperação em aproximadamente 5-7 dias caso não ocorra óbito;
- Ela também pode ocorrer em neonatos, levando a déficits neurológicos permanentes e outras anormalidades de desenvolvimento.

#### Tratamento

- Restabelecer o controle inibitório, administrando agonistas GABA, do tipo benzodiazepínicos de longa duração, como o diazepam;
- Nos casos refratários, aportar doses elevadas de barbitúricos, tais como o fenobarbital, que provocam a abertura direta dos canais de cloro;
- Corrigir fluidos, eletrólitos e deficiência de nutrientes;
- Prevenir infecções;
- Manter o paciente em lugar seguro e calmo evitando estímulos.

### Cetoacidose alcoólica (CAA)

Pacientes com cetoacidose alcoólica (CAA) são tipicamente usuários crônicos de etanol, indo à emergência após alguns dias de excesso de ingestão alcoólica.

#### Manifestações clínicas e diagnóstico

- Encontram-se agudamente espoliados devido a náuseas, vômitos, dor abdominal, podendo apresentar pancreatite, hepatite, desidratação, taquipneia, taquicardia e hipotensão arterial;
- Condições médicas subjacentes, tais como sepse, meningite, pielonefrite, ou pneumonia podem estar presentes;
- O diagnóstico de CAA é um diagnóstico clínico-epidemiológico de exclusão;
- A concentração de etanol no sangue é geralmente baixa ou indetectável;
- Os exames incluem um ânion gap elevado, acidose metabólica com uma concentração sérica elevada de lactato;
- No entanto, alguns pacientes terão um pH sanguíneo normal, ou podem apresentar uma alcalose metabólica primária devido a vômitos e alcalose respiratória compensatória;
- Paciente com CAA quando comparados aqueles com cetoacidose diabética, tendem a ter um pH sanguíneo mais elevado, menores níveis de cloreto e potássio e uma maior concentração de bicarbonato;
- Hipoglicemia alcoólica e CAA podem ser eventos sequenciais do mesmo processo.

### Tratamento

- Multivitaminas suplementares, potássio e magnésio devem ser instituídos a título individual;
- A administração de glicose vai estimular a liberação de insulina, diminuindo a liberação de glucagon, e reduzindo a oxidação dos ácidos graxos;
- A administração de Tiamina facilita a entrada do piruvato no ciclo de Krebs, aumentando assim a produção de ATP;
- O aumento do volume circulante restaura o fluxo glomerular e melhora a excreção de cetonas e ácidos orgânicos;
- A administração de insulina ou de bicarbonato de sódio no tratamento de CAA é geralmente desnecessária;
- Pacientes com CAA manifestam insuficiência metabólica grave e exigem hospitalização. Eles podem sucumbir a outras condições médico cirúrgicas coexistentes, tais como trauma oculto, pancreatite, hemorragia GI ou disfunção hepato-renal e infecções. No entanto, a mortalidade pela cetoacidose induzida por etanol é rara.

### Reações tipo Dissulfiram

- O dissulfeto de tetraetiltiuram (Dissulfiram) foi sintetizado a partir do tiocarmamato na década de 1880 para aceleradores de vulcanização (estabilização) de borracha;
- Sessenta anos mais tarde, foi o primeiro medicamento ocidental utilizado para tratar a dependência do álcool;
- Em 1951 o *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o dissulfiram para o tratamento para o alcoolismo;
- Dissulfiram é normalmente prescrito a uma dose inicial de 500 mg / dia durante 1 a 2 semanas, seguido por uma dose de manutenção de 125-500 mg / dia. Nunca foi amplamente utilizado clinicamente;
- Com a aprovação mundial de naltrexona em 1993, e mais tarde do acamprosato, o uso clínico de dissulfiram diminuiu;
- Reações dissulfiram-etanol graves continuam a ser relatados;
- Produtos domésticos comuns que contêm etanol e podem causar uma reação com Dissulfiram:
  - Adesivos;
  - Álcoois;
  - Detergentes;
  - Alimentos: vinagre fermentado, alguns molhos;
  - Analgésicos, antiácidos, antidiarreicos, antitussígenos, anestésicos, vitaminas;



- Produtos de higiene pessoal: loções pós barba, colônias, soluções para lentes de contato, desodorantes, sabonetes, antissépticos bucais, perfumes, xampus, linimentos de pele e loções, solventes.

#### Manifestações Clínicas

- Os sintomas da reação dissulfiram-etanol geralmente começam dentro de 15 minutos após a ingestão de etanol, o pico fica entre 30 a 60 minutos, e resolve-se gradualmente durante as próximas horas. Os sintomas são variados e podem incluir:
  - Rubor, prurido, sudorese, tontura, dor de cabeça, náuseas, vômitos e dor abdominal;
  - Alterações do ECG incluindo depressões do segmento ST e achatamento das ondas T, podem ocorrer juntamente com arritmias e IAM;
  - Outras complicações raras incluem metemoglobinemia, hipertensão, broncoespasmo e mioclonia, choque grave e hipotensão necessitando de suporte vasopressor é relatada;
  - Mortes atribuídas à reação dissulfiram-etanol são extremamente raros e estão associadas com doses em excesso de dissulfiram;
  - Reações Dissulfiram like podem ocorrer quando o etanol é ingerido com alguns produtos. Os sintomas são semelhantes às reações de dissulfiram-etanol. Os profissionais de saúde devem avisar os pacientes de tais reações ao prescrever certos medicamentos que podem causar este efeito adverso. Infelizmente, essas reações são idiossincráticas. Algumas substâncias são conhecidas por causarem reações dissulfiram like:
    - Antimicrobianos
      - \* Cefalosporinas, especialmente aquelas que contêm um grupo n-metiltiotetrazol como cefotetan, cefoperazona, cefamandol e Moxalactama;
      - \* Rocarbazina, quinacrina, sulfonamidas;
      - \* Sulfametoxazol-trimetoprima;
      - \* Metronidazol;
    - Outros: Dissulfureto de carbono, tetracloreto de carbono, hidrato de cloral, dimetilformamida, clorpropamida, cogumelos, tricloroetileno, etc.

#### Tratamento

- A duração da reação dissulfiram-álcool varia de 30 a 60 minutos em casos leves, podendo perdurar por várias horas em casos mais graves;

- Avaliar a função renal devido a vômitos e depleção de volume, glicemia e eletrólitos;
- Pacientes com instabilidade cardiovascular devem realizar um ECG;
- Cuidados sintomáticos e de suporte são básicos para tratamento.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de álcool – Intoxicação aguda – F10.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool – Uso nocivo para a saúde - F10.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de álcool – Síndrome de dependência – F10.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Efeito tóxico do Etanol (álcool etílico) – T 51.0**



## Referências

BOURCIER, S.; et al. Dissulfiram ethanol reaction mimicking anaphylactic, cardiogenic, and septic shock. **Am J Emerg Med.** v. 31, n. 1, p.270, e1-3, 2013.

CAGETTI, E.; et al. Withdrawal from chronic intermittent ethanol treatment changes subunit composition, reduces synaptic function, and decreases behavioral responses to positive allosteric modulators of GABAA receptors. **Mol Pharmacol.** v.63, n.1, p.53-64, 2003.

FULOP, M. Alcoholic ketoacidosis. **Endocrinol Metab Clin North Am.** v. 22, p.209-219. 1993.

GUPTA, A. K. Dissulfiram and dissulfiranlike reactions. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1076-1081, 2015.

HARPER, C.G.; et al. Prevalence of Wernicke-Korsakoff syndrome in Australia: has thiamine fortification made a difference? **Med J Aust.** v.168, p.542-545. 1998.

HOFFMAN, R. S.Thiamine Hydrochloride. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1094-1100, 2015.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE. **Alcohol Retrieved.** Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/alcohol>. Acesso em: 01 dez. 2015.

NORBERG, A.; et al. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. **Clin Pharmacokinet.** v.42, n. 1, p.1-31, 2003.

SANTHAKUMAR, V.; WALLNER, M.; OTIS, T.S. Ethanol acts directly on extrasynaptic subtypes of GABAA receptors to increase tonic. **Alcohol.** v. 41, n.3, p.211-221, 2007.

YIP, L. Ethanol. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1082-1093, 2015.

## GHB - Gama-Hidroxibutirato

### Visão geral

- O gama-hidroxibutirato (GHB) existe, naturalmente no sistema nervoso central de mamíferos e tem estrutura similar ao neurotransmissor GABA ou ácido gama-aminobutírico;
- Foi sintetizado na França, durante a busca de um análogo do GABA, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica;
- Ganhou popularidade na década de 80 por provocar alterações no estado mental, realçar o efeito do etanol e por uma possível estimulação da produção de hormônio de crescimento;
- Investigado como agente anestésico e estimulante da produção do hormônio do crescimento, foi abandonado devido aos seus efeitos colaterais, que compreendem contrações musculares involuntárias, delírio, depressão respiratória e convulsões;
- Aprovado em 2002 pelo FDA para o tratamento da narcolepsia;
- Permanece sendo produzido ilicitamente.

### Apresentação

- Líquido inodoro, levemente salgado e amargo;
- Utilizado geralmente por via oral isolado ou associado à outras drogas.



Figura 2 - GHB

Primeira Jornada de Criminologia. Ter, 25/10/2005. Disponível em: <http://www.ssp.sp.gov.br/noticia/lefotos.aspx?id=2499>.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

É um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) com atividade agonista nos receptores tanto GABA (B) como nos receptores de GHB. Ele atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, conduzindo a anestesia geral e depressão respiratória. A morte resulta de lesão secundária à perda abrupta da consciência, apnéia, edema pulmonar, ou aspiração pulmonar do conteúdo gástrico. Potencialização por vezes fatal dos efeitos depressores do GHB ocorrem com o uso concomitante do etanol ou outras drogas depressoras.

## Dose tóxica

- Dose para tratamento da narcolepsia varia de 25 a 50 mg/Kg;
- Dose letal mínima não está bem estabelecida;
- A dose tóxica é difícil de ser estimada devido à variedade de concentração da substância ativa em diferentes lotes e à coingestão de outras drogas;
- Aproximadamente, podemos estimar:
  - 10 mg/kg - relaxamento muscular;
  - 20-30 mg/kg - euforia ou até mesmo sono;
  - 50 mg/kg - inconsciência;
  - 60 mg/kg - Hipotermia, vômitos, confusão mental, bradicardia, tontura, hipersalivação, hipotonia, depressão respiratória, amnésia, sono profundo ou coma por 1 a 5 horas. Raramente convulsões tônico-clônicas, mais comum é a mioclonia.

## Farmacocinética

### ▪ Absorção

O início dos efeitos ocorre dentro de 10 a 15 minutos após a ingestão oral de GHB e de 2 a 8 minutos após a injeção IV.

### ▪ Pico plasmático

Ocorre em 25-45 minutos, dependendo da dose.

### ▪ Meia-vida

- A meia-vida de eliminação é dose dependente e está em torno de 20 a 53 minutos;
- A duração do efeito é de 1 a 2,5 horas após doses anestésicas de 50 a 60 mg / kg e cerca de 2,5 horas em overdoses acidentais (intervalo, 15 minutos a 5 horas);

- Níveis plasmáticos de GHB são indetectáveis dentro de 4 a 6 horas após doses terapêuticas.

- **Distribuição**

- Volume de distribuição: é variável devido à absorção e eliminação saturável;
- Ligação às proteínas plasmáticas: não se liga às proteínas plasmáticas.

- **Metabolismo**

- A metabolização se dá por diferentes vias:
  - GHB: Sua degradação ocorre no tecido cerebral pela conversão em semi-aldeído succínico (SSA) e metabolizado pelo Ciclo de Krebs;
  - Gama-butirolactona (GBL), um solvente regulamentada pelo *Drug Enforcement Administration (DEA)* como um produto químico Lista I que pode ser quimicamente convertido por hidróxido de sódio para GHB. É rapidamente convertido no corpo por lactonases periféricos para GHB dentro de minutos;
  - 1,4-butanodiol (1,4-BD) é facilmente disponível através de fornecedores de produtos químicos. É oxidado pela álcool-desidrogenase (ADH) a gama-hidroxibutiraldeído, o qual é então metabolizado pela aldeído-desidrogenase a GHB. A ingestão concomitante de etanol e 1,4 BD, leva a uma inibição competitiva pela ADH, retardando a metabolização do 1-4 BD. Assim, pode haver uma depressão inicial do nível de consciência seguido por uma melhora quando o etanol é metabolizado e logo em seguida evolução para coma com a disponibilização da ADH (efeito bifásico).

- **Eliminação**

Urinária. Para doses baixas tem cinética de eliminação de ordem 1 e para doses elevadas tem cinética de eliminação de ordem 0.

## Manifestações Clínicas

- Sonolência e euforia geralmente ocorrem após 15 minutos de uma dose oral, podendo evoluir para inconsciência e coma profundo dentro de 30 a 40 minutos;

- Se ingerido sozinho, a duração de coma é geralmente curta, com recuperação dentro de 2 a 4 horas e a resolução completa dos sintomas dentro de 8 horas;
- Na *overdose* os pacientes apresentam comumente coma, bradicardia e movimentos mioclônicos. Bradipnéia com aumento do volume corrente é visto com frequência. Respiração de Cheyne-Stokes e perda de reflexos de proteção das vias aéreas podem ocorrer. Vômitos são vistos em 30 a 50% dos casos, e pode ocorrer incontinência urinária. A estimulação pode causar taquicardia e hipertensão leve, mas bradicardia é mais comum;
- Delirium e agitação são comuns;
- O uso frequente de GHB em doses elevadas pode produzir tolerância e dependência. A síndrome de abstinência tem sido relatada quando o uso crônico é interrompido. Os sintomas incluem tremores, paranoia, agitação, confusão, delírio, alucinações visuais e auditivas, taquicardia e hipertensão. Rabdomiólise, mioclonia, convulsões e morte podem ocorrer.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Sempre suspeitar quando se apresenta um paciente com coma de início abrupto sem outras patologias e com recuperação rápida em poucas horas.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Cromatografia gasosa e espectrometria de massa são o teste de escolha para análise da presença de GHB tanto em sangue como em urina. GHB pode ser detectado na urina até 12 horas do uso. Todavia, estes testes de laboratório não estão facilmente disponíveis.

- **Laboratorial geral**

- Glicose, eletrólitos, gasometria, alcoolemia, funções hepática e renal;
    - Quando da coingestão de etanol, pode ocorrer efeito bifásico - coma > recuperação > coma > recuperação.

## Diagnóstico Diferencial

Fazer diagnóstico diferencial com outras intoxicações por depressores do SNC e com outras situações que levem à um rebaixamento do nível de consciência.

## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ■ Descontaminação

- Lavagem gástrica e carvão ativado não têm indicação;
- Deve-se considerar o esvaziamento gástrico em caso de suspeita de coingestão de outras drogas.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Medidas de eliminação

Não há.

### ■ Sintomáticos

Tratar convulsões utilizando diazepam e hipotensão com hidratação e uso de drogas vasoativas.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de sedativos hipnóticos- Intoxicação aguda - F13.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de sedativos hipnóticos- Uso nocivo para a saúde - F13.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de sedativos hipnóticos-Síndrome de dependência – F13.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorreu o óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por outros narcóticos sintéticos – T 40.4**



## Referências

BERNASCONI, R.; et al. Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential? **Trends Pharmacol Sci.** v.20, n.4, p.135-141, 1999.

BOLETIM CEBRID. **Clube de Drogas ("Club Drugs"): você sabe o que é isto?** n.42, 2000. Disponível em: <http://www2.unifesp.br/dpsicobio/boletim/ed42/11.htm>. Acesso em: 07 jul. 2015.

BOSCOLO-BERTO, R.; et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Sleep Med. Rev.** v.16, n.5; 431-43, 2012.

DYER, J. Chapter 76. Gamma-Hydroxybutyrate (GHB). In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6e. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069890>. Acesso em: 14 jul. 2015.

FARMER, B. M,  $\gamma$ - Hydroxibutyric acid ( $\gamma$ - hidroxibutyrate ). In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1124-1128, 2015.

MAITRE, M. The  $\gamma$ -hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. **Prog Neurobiol.**; v.51, p.337-361, 1997.



## Heroína

### Visão geral

Opiáceo semi-sintético produzido em 1874 pelo químico inglês C.R. Alder Wright a partir da acetilação da morfina. Felix Hoffman, químico chefe da indústria farmacêutica Bayer, da Alemanha, introduziu a heroína como medicamento em 21 de agosto de 1897. O nome possivelmente deriva do alemão heroisch (heroico), sensação descrita pelos primeiros voluntários nos estudos experimentais. O fabricante comercializou o produto de 1898 a 1910 como sedativo para a tosse de crianças e como tratamento do vício da morfina, até que se descobriu que a heroína é convertida em morfina no fígado.

### Apresentações

- A forma de base livre é de cor castanha e relativamente insolúvel em água; é mais volátil e pode ser fumada. Esta forma de uso é conhecida como *chasing the dragon*;
- A forma de cloridrato tem a tonalidade mais clara e não é ideal para ser fumada por decompor-se facilmente quando aquecida;
- A forma tradicional de uso é misturada em água, aquecida para facilitar a dissolução, aspirada em uma seringa e injetada IV, que é a via que provoca maior intensidade de efeito e com maior rapidez. O local preferido são as veias da fossa antecubital do braço não dominante;
- Pode ser injetada também por via subcutânea: *skin popping*, ou por via intramuscular: *muscle popping*, na medida que os vasos se tornam menos acessíveis em geral por fenômenos escleróticos. O uso injetável dessa droga é o que resulta nas mais drásticas manifestações cutâneas, agudas ou crônicas, algumas desencadeadas pela própria droga e a maioria pelos adulterantes tais como o talco, quinino, amido, açúcar e farinha, entre outros;
- O aparecimento do HIV pode explicar a tendência atual dos consumidores para fumar ou aspirar o vapor liberado pelo aquecimento da heroína (em torno de 39% para o uso IV e de 49% para a forma fumada);
- Seu consumo também é muito frequente misturada com outras drogas como por exemplo a cocaína: *speed ball*, para prolongar e intensificar os efeitos de ambos os produtos.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Apresenta baixa afinidade pelos receptores opióides atuando mais como uma pró-droga que tem como metabólitos ativos a 6-monoacetilmorfina (6MAN) e a morfina. A ação agonista dos metabólitos sobre os receptores opióides (K: kappa,  $\delta$ : delta e  $\mu$ : mu) leva à sedação e depressão respiratória. Pode ocorrer também edema pulmonar não cardiogênico por mecanismos desconhecidos.

## Dose tóxica

Muito variáveis, dependendo da via e do tempo de uso.

## Farmacocinética

### ▪ Absorção

Bem absorvida por via inalatória, nasal ou venosa. Por via oral apresenta baixa biodisponibilidade (metabolismo de primeira ordem).

### ▪ Volume de distribuição

2 a 5 L/Kg.

### ▪ Ligação Protéica

40%.

### ▪ Meia-vida

60 a 90 minutos.

### ▪ Pico plasmático

- Uso Intravenoso ou Inalatório <1 minuto;
- Uso Intranasal 3 a 5 minutos;
- Uso Intramuscular 3 a 5 minutos;
- Uso subcutânea 5 a 10 minutos.

### ▪ Metabolismo

- Hepático e pelas esterases plasmáticas. Em 10 minutos a heroína é hidrolisada a 6-mono-acetil-morfina (6-MAM) que será metabolizado a morfina. A morfina circulante se transforma em morfina-3-glicuronídeo (inativo) e morfina-6-glicuronídeo (ativo).

- **Eliminação**

- 90% renal, na forma de 6-MAM e seus glicuronídeos, morfina e pequena quantidade de heroína; 10% pela bile ocorrendo circulação êntero-hepática (5 a 14% de glicuronídeos de morfina).

## Manifestações Clínicas

- Intoxicação leve a moderada: miose geralmente puntiforme, náuseas, vômitos, ansiedade, euforia, sonolência, bradicardia, hipotensão arterial, diminuição da peristalse e flacidez muscular.
- Intoxicação grave: é caracterizada pela tríade de depressão do sistema nervoso central (SNC), depressão respiratória e miose puntiforme. Se não tratado, este quadro poderá evoluir para coma profundo, bradipneia até apneia e óbito.
  - Pode ocorrer também edema pulmonar não cardiogênico, muitas vezes depois de reanimação e administração da naloxona.

## Diagnóstico

- **Clínico**

- Baseado na história de exposição ao agente no exame físico, atentando para a presença da tríade característica de sinais e sintomas;
- A contração da pupila é um sinal importante na distinção clínica da overdose de heroína em relação a overdose por outras drogas, como cocaína e anfetaminas, que produzem midríase.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Teste rápido de triagem ou CCD para drogas de abuso positivo para heroína;
- Típica imagem de ressonância magnética (MRI) - leucoencefalopatia - tem sido relatada em alguns fumantes de heroína *Chasing the dragon*.

- **Laboratorial geral**

- ECG, RX, eletrólitos, função hepática e renal, CPK, hemograma, glicemia, gasometria e pH e enzimas cardíacas.

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes depressores do SNC (álcool, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, fenotiazinas, ciclobenzaprina, antipsicóticos, benzodiazepínicos, ghb, etc);
- Outras condições: hipoglicemia, encefalite, hemorragia subaracnóide, acidente vascular cerebral.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ▪ Descontaminação

- Indicada apenas para *Body Packer*.
- Em caso de suspeita de ruptura do invólucro ou de obstrução intestinal, está indicado cirurgia. Nos demais casos, administrar polietilenoglicol (ver em tratamento para intoxicação por cocaína – *Body Packer*).

### ▪ Antídoto

- NALOXONA
  - Indicado para reversão da depressão respiratória (FR < 12 ipm).
  - Pode ser administrado IV, IM, SC, intranasal ou endotraqueal.
  - Dose: 0,4 a 2 mg IV; pode ser repetida a cada 2 a 3 minutos até 10 mg. Recomenda-se iniciar com 0,04 mg se o paciente tem respiração espontânea. Em pacientes com quadros de apnéia ou parada cardiorrespiratória, a dose inicial deve ser mais alta (1 a 2 mg).
  - Caso o paciente volte a ficar sedado em 15-20 minutos, iniciar infusão: 0,4 a 0,8 mg/hora (4 mg em 500 mg de SG 5%).
  - É necessária infusão contínua em casos de *Body packers*; a dose sugerida é de 2/3 da dose necessária para reverter a depressão respiratória, administrada por hora.

- Deve-se ter cautela na administração em dependentes de opióides por risco de síndrome de abstinência. Obs.: a síndrome de abstinência por opióides causa ansiedade, disforia, piloereção, hiperalgesia, insônia, dores abdominais e diarreia.
  - O uso da naloxona não previne o edema agudo pulmonar não cardiogênico;
  - Se o paciente não responde a altas doses de naloxona, pensar que outra droga depressora do SNC ou danos cerebrais podem estar presentes.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
  - **Sintomáticos**
    - Administrar oxigênio e benzodiazepínicos na ocorrência de convulsões. Considerar administração de fenobarbital nos casos refratários.
    - A hipotensão geralmente é revertida pela naloxona. Em alguns casos solução salina e vasopressores podem ser necessários;
    - Tratar urticária e prurido com anti-histamínicos, se necessário;
    - Verificar se há infecção nos locais de injeção e sinais clínicos de endocardite, pneumonia e edema pulmonar;
    - Discutir o teste para HIV e hepatite em todos os pacientes em uso de drogas intravenosas.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de opiáceos – intoxicação aguda – F11.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos - uso nocivo para a saúde – F11.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso – síndrome de dependência – F11.2**

- Nos casos acidentais ou quando ocorreu o óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - ° **Intoxicação por heroína – T 40.1**

## Referências

DAMS, R., et al. Heroin impurity profiling:trends throughout a decade of experimenting. **Forensic Sci. Int.**, v.123, 81-88, 2001.

GONTIJO, B.; BITTENCOURT, F.V.; LOURENÇO, L.F.S. Manifestações cutâneas decorrentes do uso de drogas ilícitas. **An Bras Dermatol.** v.81, n.4, p.307–317, 2006.

MURCIA SALUD. **Toxiconet**. Disponível em: <http://www.murciasalud.es/toxiconet.php?iddoc=167410&idsec=4014#mecanismo> Acesso em: 20 abr. 2015.

RODRÍGUEZ, E.M.; FRANCO, L.M.M. **Manual de toxicologia básica**. Tapa blanda: Ediciones Díaz de Santos, 2000, 908p.



## Inalantes e solventes

### Visão geral

- Em 1959 houve o primeiro relato de abuso de colas, na Califórnia (EUA). No Brasil, o uso de substâncias voláteis de abuso (solventes e inalantes) surge no período de 1965-1970;
- Estas substâncias podem ser inaladas involuntariamente: como por exemplo o sapateiro com a cola e o pintor com as tintas durante o trabalho, ou voluntariamente: como o menino de rua que inala tolueno ou a criança em casa, que inala esmalte para unhas;
- Atualmente o consumo de solventes ocorre muito em países do Terceiro Mundo;
- A categoria abrange um grande número de substâncias como pode ser visto no Quadro 7.

**Quadro 7** - Inalantes e solventes

| HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS | HIDROCARBONETOS HALOGENADOS         | HIDROCARBONETOS ALIFÁTICOS | CETONAS             |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Benzeno                    | Cloreto de metileno (Diclorometano) | Gasolina                   | Acetona             |
| Tolueno                    | Clorofórmio                         | Benzina                    | Butanina            |
| Xileno                     | Tetracloroeto de carbono            |                            | 4-Metil-2-Pentanona |
| Orto-xileno                | 1,2-Dicloroetano                    |                            | 2-Hexanona          |
| Meta-xileno                | Tricloroetileno                     |                            | Ciclohexanona       |
| Para-xileno                | Tetracloroetileno                   |                            |                     |
| Etilbenzeno                | Freons                              |                            |                     |
| Estireno                   | Cloreto de etila                    |                            |                     |

### Apresentações

- Apresentam-se geralmente nas embalagens oficiais dos produtos, ou em frascos reaproveitados;



- Para efeitos didáticos, podemos dividir os inalantes em:
  - Hidrocarbonetos:
    - Lança-perfume: Termo que designa um produto desodorizante de ambiente em forma de spray. O líquido, que é a base de cloreto de etila ( $H_3C-Cl$ ) associado a um agente odorizante é acondicionado sob pressão em ampolas de vidro. Devido a isto ao ser liberado, forma um fino jato com efeito congelante. Era importado da Argentina, utilizado inicialmente no período carnavalesco e, posteriormente como droga de abuso. Foi proibido seu uso no Brasil em 1961, mas continua sendo utilizado na clandestinidade;
    - Cheirinho da Loló: Termo que designa uma mistura, de fabricação clandestina, composta normalmente de éter e clorofórmio, mas que pode ter em sua composição qualquer outro solvente;
    - Cola de sapateiro, removedores de tinta.
  - Agentes anestésicos: Óxido nitroso, halotano, enflurano, etc.
  - Nitritos voláteis (inalantes): serão vistos separadamente em drogas perturbadoras do SNC.

## Quadro 8 - Principais componentes dos produtos utilizados como inalantes

| PRODUTOS                                                                         | PRINCIPAIS COMPONENTES VOLÁTEIS                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lança-perfume                                                                    | Cloreto de etila                                                                                                                                                                                                                                    |
| Cheirinho-da-lolô                                                                | Etanol, éter etílico, clorofórmio                                                                                                                                                                                                                   |
| Colas (para PVC, marcenaria, de sapateiro, etc.)                                 | Acetona, tolueno, xileno                                                                                                                                                                                                                            |
| Agentes desengraxantes (ex: anti-respingo de solda) e produtos de limpeza a seco | Tricloroetileno, tetracloroetileno, diclorometano                                                                                                                                                                                                   |
| Tintas e seus removedores e diluentes                                            | Acetona, tolueno, diclorometano, acetato de etila, vários álcoois, ésteres, hexano e xileno.                                                                                                                                                        |
| Esmalte de unha e seus removedores                                               | Acetona, acetato de etila, acetato de butila, etanol, tolueno, xileno                                                                                                                                                                               |
| Odorizante de ambientes, <i>spray</i> fixador de cabelos, desodorantes           | Éter dimetílico, butano, propano, isobutano                                                                                                                                                                                                         |
| Benzina                                                                          | Destilado de petróleo que consiste de hidrocarbonetos alifáticos ( $C_5 - C_{12}$ )                                                                                                                                                                 |
| <i>Thinner</i>                                                                   | Composição variada dependendo do nome comercial do produto. Pode conter álcoois (etanol, metanol, butanol, isopropanol), cetonas (acetona, MEC, MIC), acetatos alifáticos, tolueno, xileno e vários outros hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos |
| Agentes anestésicos                                                              | Óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano, cloreto de etila, éter etílico.                                                                                                                                                                     |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Atuam nas membranas neuronais alterando sua permeabilidade aos íons e sua função. No entanto, os aspectos moleculares desta ação precisam ser melhor esclarecidos;
- Embora quimicamente heterogêneos, são altamente lipofílicos e atravessam rapidamente a barreira hemato-encefálica;

- Levam a depressão do sistema nervoso central, potencializando a ação inibitória do GABA e inibindo a ação excitatória do neurotransmissor glutamato;
- Sensibilizam o músculo cardíaco às catecolaminas, predispondo a arritmias;
- A dissolução de camadas lipídicas das membranas celulares e da mielina justifica os efeitos tardios, como atrofia de regiões cerebrais e alteração da transmissão nervosa na neuropatia periférica.

## Dose tóxica

Muito variável.

## Farmacocinética

- Pouco se sabe sobre a farmacocinética dos inalantes;
- O início e duração da ação após a inalação costumam ser rápidos. Por isto o usuário repete seguidamente as inalações para manter o efeito desejado;
- A eliminação se dá pela via pulmonar, hepática ou ambas, dependendo da substância:
  - Hidrocarbonetos aromáticos e halogenados são excretados predominantemente pela via do citocromo p450.
  - Óxido nitroso e os hidrocarbonetos alifáticos são eliminados via pulmonar sem alteração.

## Manifestações Clínicas

- **Hidrocarbonetos**
  - Os efeitos clínicos mais importantes na intoxicação aguda são cardiovasculares e neurológicos:
    - Efeitos neurológicos: fala arrastada, ataxia, desorientação, cefaleia, alucinação, agitação e convulsão;
    - Efeitos cardiovasculares: arritmias, miocardite e infarto agudo do miocárdio. O termo *sudden sniffing death* se refere ao colapso cardiovascular associado à inalação de hidrocarbonetos, especialmente os halogenados, que leva à morte súbita. É um evento raro, mas pode ocorrer mesmo em pessoas que abusam da substância pela primeira vez;

- Geralmente, a intoxicação aguda se manifesta em 4 fases sequenciais:
  - Primeira fase: é a desejada, de excitação. O indivíduo mostra euforia, perturbações auditivas e visuais, náuseas, espirros, tosse, salivação excessiva e rubor facial;
  - Segunda fase: é a de depressão, com predominância central, associando confusão mental, desorientação, linguagem incompreensível, visão turva, agitação psicomotora, cefaleia, palidez e alucinações auditivas ou visuais;
  - Terceira fase: a depressão se aprofunda, com redução do estado de alerta, dificuldade para falar, aumento da depressão, incoordenação motora, marcha vacilante e reflexos diminuídos;
  - Quarta fase: traduz-se por uma depressão tardia que pode chegar à inconsciência, hipotensão, relato de sonhos estranhos e convulsões.
- O uso crônico pode levar às seguintes manifestações:
  - Pele: irritação de pele e mucosas com prurido, eritema, queimaduras, dermatites, eczema perioral;
  - Aparelho hepático e renal: hepatomegalia, cirrose, acidose tubular, cálculos renais, proteinúria, hematúria;
  - Aparelho respiratório: edema pulmonar, enfisema;
  - Sistema imunológico: indução de doenças autoimunes;
  - Lesões medulares e dos nervos periféricos.
- Algumas substâncias podem estar relacionadas a alguns sintomas específicos, como:
  - Tolueno: fraqueza muscular, hipocalemia, acidose metabólica e encefalopatia progressiva e irreversível, com dificuldades cognitivas e ataxia cerebelar;
  - N-hexano, metil n-butil cetona e metil-isobutil cetona: o abuso de colas e tintas contendo estas substâncias leva ao desenvolvimento de neuropatia periférica com alteração da marcha ("andar de pato");
  - Benzeno: aplasia medular;
  - Cloreto de metileno: intoxicação por monóxido de carbono produzido durante seu metabolismo.
- **Óxido nitroso (NO)**
  - O abuso da substância pode levar a diversos efeitos neurológicos como ataxia, polineuropatia e psicose.
  - A ação do NO provoca deficiência de vitamina B12, o que explica o desenvolvimento de anemia megaloblástica e neurotoxicidade.

## Diagnóstico

### ■ Clínico

- Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico. Pacientes encontrados arresposivos ou com produtos tóxicos ou aparatos para inalação em sua proximidade;
- Pistas para identificar o abuso de inalantes incluem odores químicos na respiração, na pele ou roupas, a presença de frascos vazios de solventes, ou sacos ou tecidos usados;
- Pessoas que fazem uso contínuo de inalantes podem apresentar dermatites eczematoide com eritema, alterações inflamatórias e prurido na região perioral, que podem se estender ao terço médio da face. Estas alterações são causadas pelo efeito de ressecamento produzido pelos hidrocarbonetos.

### ■ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Não há indicação para intoxicações agudas. Poderá ser feito uma triagem toxicológica para descartar outras drogas de abuso;
- A exposição a alguns hidrocarbonetos pode ser constatada pela pesquisa direta no sangue (ex. tolueno) ou por meio da detecção de metabólitos urinários, como por ex: ácido hipúrico após a exposição a tolueno e tricloroetanol após a exposição a hidrocarbonetos clorados. Estas análises podem ser utilizadas no monitoramento do uso para pacientes em tratamento de abuso de substâncias.

#### ◦ Laboratorial geral

- ECG, RX tórax, eletrólitos, função hepática e renal, CPK, hemograma, glicemia, gasometria, pH e enzimas cardíacas.

## Diagnóstico Diferencial

### ■ Outras intoxicações

- Intoxicações por outros agentes depressores do SNC como: etanol, benzodiazepínicos, barbituratos e opióides;
- Intoxicação por outros agentes que possam predispor a arritmias ventriculares ou prolongamento dos intervalos QRS ou QT como: cocaína, anfetaminas, antipsicóticos ou antidepressivos tricíclicos. Fazer a diferenciação pelas síndromes tóxicas características destes agentes.

- **Outras condições**

- Hipoglicemia, encefalite, hemorragia subaracnoidea, acidente vascular cerebral.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

- Se houve contato com pele e mucosas, deve-se praticar uma descontaminação, lavando com água corrente em abundância e sabão;
- A descontaminação gastrointestinal não está indicada.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

- Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- É imprescindível afastar o paciente da fonte de exposição e prover oxigenação e ventilação mecânica, se necessário;
- Administrar oxigênio e benzodiazepínicos na ocorrência de convulsões. Considerar administração de fenobarbital nos casos refratários;
- O tratamento do coma e das alterações cardiovasculares deve ser realizado com cuidado, sabendo-se que as aminas vasoativas podem facilitar arritmias cardíacas. Dar preferência para lidocaína ou amiodarona no tratamento das arritmias ventriculares;
- O monitoramento pelo eletrocardiograma deverá ser realizado por 4 a 6 horas após a exposição.



## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de solventes voláteis –Intoxicação aguda - F18.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de solventes voláteis – uso nocivo para a saúde - F18.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de solventes voláteis – síndrome de dependência - F18.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorreu o óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - Utilizar o código CID-10, de acordo com a identificação do agente tóxico, onde os agentes mais frequentes se encontram no grupo do:
    - **T53 - Efeito tóxico de derivados halogênicos de hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos.**

## Referências

BRUST, J.C. Other agents . Phencyclidine , marijuana, hallucinogens , inhalants , and anticholinergics. **Neurol Clin.** v. 11, p. 555,1993.

CEBRID. **Solventes ou Inalantes**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/10006002603.pdf>. Acesso em: 18 jul. de 2015.

NEAD - Núcleo Einstein de Álcool e Drogas do Hospital Israelita Albert Einstein. **Inalantes**. Disponível em: [http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas\\_inalantes.htm#](http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas_inalantes.htm#). Acesso em: 08 dez. 2015.

LONG , H., Inhalants . In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1129-1137, 2015.



## 4.2 - Drogas estimulantes do SNC

### Anfetaminas

#### Visão Geral

- A classe da anfetamina e seus derivados se referem a um grupo de substâncias que apresentam como estrutura comum a feniletilamina. Estão incluídos neste grupo derivados anfetamínicos de uso terapêutico e drogas de abuso;
- Uma infinidade de drogas é produzida por meio de substituição na estrutura da feniletilamina em laboratórios clandestinos. Estas diferem entre si em relação a capacidade de estimular os sistemas adrenérgico e/ou serotoninérgico, a velocidade e duração da ação e a potência;
- As anfetaminas foram sintetizadas pela primeira vez por L. Edellano, em 1887;
- Na década de 1950, a anfetamina ganhou popularidade como droga para emagrecimento e depois se popularizou como substância de abuso;
- Atualmente as anfetaminas possuem poucas indicações terapêuticas. A indicação como drogas para controle do apetite vem sendo questionada e atualmente sua liberação está em avaliação pela ANVISA;
- O metilfenidato é utilizado no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDHA) e seu consumo têm aumentado não apenas entre portadores, mas também entre jovens e adultos normais. Nestes casos para uso recreativo misturado a outras drogas ou em busca da melhora do desempenho cognitivo.

#### Apresentações

Podem ser utilizadas por via oral, respiratória e intravenosa. Exemplos de derivados anfetamínicos:

- **Derivados anfetamínicos**
  - Anfetamina ou  $\beta$  - fenilisopropilamina;
  - 3,4-Metilenodioxianfetamina – MDA – *Love drug*;
  - 3,4-metilenodioxietilamfetamina – MDEA – *Eve*;
  - Para-metoxianfetamina – PMA;
  - 2,5-dimetoxi-4-bromo-anfetamina – DOB;
  - 2,5-dimetoxi-4-iodo-anfetamina – DOI;

- Cloridrato de Metanfetamina - *Crystal - Ice*;
- 3,4-metilenodioxil-N-metilanfetamina – MDMA - *Ecstasy*;
- metcatinona - *Cat – Jeff*.

- **Anfetaminas de uso terapêutico**

- Dexamfetamina, dietilpropiona, fentermina, fenfluramina, metilfenidato, pemolina, modafilina, dexfenfluramina, etc.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- As anfetaminas são agentes simpatomiméticos estruturalmente semelhantes à noradrenalina. Agem estimulando a liberação central e periférica de monoaminas biogênicas (noradrenalina, dopamina e serotonina), bloqueando a recaptação neuronal de monoaminas e inibindo a ação da monoaminoxidase;
- Existe uma grande variedade de drogas neste grupo, levando a variáveis perfis de ação sobre as catecolaminas e serotonina, resultando em diferentes níveis de estimulação do SNC e periférico.

## Dose tóxica

- Muito variável, dependendo da substância, via e tempo de uso;
- Geralmente apresentam baixo índice terapêutico, com níveis tóxicos ligeiramente superiores às doses usuais. Todavia, um alto nível de tolerância pode se desenvolver após doses repetidas.

## Farmacocinética

São muitos os tipos de anfetaminas e, por isso, os dados abaixo são apenas uma referência de valores.

- **Absorção**

- Bem absorvidas por via oral, intravenosa ou respiratória;
- Pico de concentração plasmática: 3 a 6 horas.

- **Distribuição**

- Volume de distribuição: 3 a 33 L/Kg, exceto para a pemolina ( $V_d = 0,2$  a  $0,6$  L/kg);
- Ligação Proteica: 16%.

- **Metabolismo**

Hepático, via CYP - P450.

### ▪ **Eliminação**

- Renal. A excreção da maioria das anfetaminas é altamente dependente do pH urinário, sendo eliminadas mais rapidamente em pH ácido;
- Meia-vida: depende da substância: anfetaminas: 8-30 h, metanfetamina: 12 a 34 horas, MDMA: 5 a 10 horas, metilfenidato: 2,5 a 4 horas. No abuso da substância, a administração repetida leva ao prolongamento da meia-vida, com consequente aumento da duração do efeito.

## **Manifestações Clínicas**

- A maioria dos efeitos clínicos se devem à estimulação adrenérgica prolongada, principalmente em SNC e cardiovascular;
- Intoxicação leve a moderada: agitação, sudorese, midríase, náuseas, vômitos, dor abdominal, hipertensão, taquicardia, dor torácica, cefaleia, hiperventilação;
- Intoxicação grave: ocorre geralmente com o uso ilícito de altas doses. Pode ocorrer hipertermia grave ( $> 40^{\circ}\text{C}$ ), desidratação, arritmias, hipertensão grave, infarto agudo do miocárdio, vaso espasmo, dissecação de aorta, acidente vascular cerebral, morte súbita, pneumotórax, psicose, convulsão, colite isquêmica, rabdomiólise, insuficiência renal, insuficiência hepática, síndrome serotoninérgica, delírios, paranoia e coma;
- A síndrome de abstinência das anfetaminas se caracteriza por sinais e sintomas opostos aos induzidos pelo abuso, favorecendo o aparecimento de sono, fome intensa, exaustão e, às vezes, depressão.

## **Diagnóstico**

### ▪ **Clínico**

Suspeitar de intoxicação por anfetaminas quando há história de uso e manifestações simpatomiméticas.

### ▪ **Complementar**

#### ◦ **Laboratorial específico**

- Testes qualitativos em urina: Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem são rápidos e eficientes, podendo detectar anfetamina em poucos minutos;
- Cromatografia de camada delgada (CCD), preferencialmente na urina.

#### ° Laboratorial geral

- Monitorar eletrólitos, glicose, função renal, função hepática, CPK, urina com pesquisa de mioglobínúria (suspeita de rabdomiólise), Rx tórax, ECG, troponina (suspeita de IAM), TC de crânio (sintomas neurológicos persistentes).

### Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes estimulantes como cocaína, anticolinérgicos, alucinógenos, fenciclidina, xantinas, álcool;
- Outras condições: choque séptico, emergências hipertensivas, IAM, angina, EAP, hipoglicemia, insolação, síndrome de abstinência, mania, esquizofrenia, colite isquêmica e trauma.

### Tratamento

#### ▪ Medidas de suporte

- ° Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- ° Monitorizar sinais vitais;
- ° Manter acesso venoso calibroso;
- ° Hidratação adequada;
- ° Medidas de resfriamento corporal;
- ° Correção de distúrbios eletrolíticos.

#### ▪ Descontaminação

Realizar lavagem gástrica e posterior administração de carvão ativado apenas em casos de ingestão recente.

#### ▪ Antídoto

Não há.

#### ▪ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

#### ▪ Sintomáticos

- ° Os benzodiazepínicos são a primeira escolha para o controle da agitação, evitar o uso de haloperidol. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal.

- Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM.
- ° Para o controle das convulsões, sugere-se a utilização de benzodiazepínicos e, em casos refratários, fenobarbital;
- ° Em hipertensão arterial grave não responsiva à sedação com benzodiazepínicos, utilizar nitroprussiato. Evitar antagonistas beta-adrenérgicos, especialmente quando há coingestão com cocaína.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - ° **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína – Intoxicação aguda - F15.0;**
  - ° **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína - uso nocivo para a saúde - F15.1;**
  - ° **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína - síndrome de dependência - F15.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - ° **Intoxicação por psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência – T43.6**

## Referências

ALBERTSON, T.E. Chapter 8. Amphetamines. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069822>. Acesso em: 21 jun. 2015.

JANG, D. H. Amphetamines. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1030-1041, 2015.

LEWIS D.C.; SWIFT R.M. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. IN: GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.260-278, 2014.

OBID. 2012. Observatório Brasileiro de Informações Sobre Drogas/SENAD – **Secretaria Nacional Antidrogas**. Informações sobre Drogas/Definição e Histórico. Ministério da Justiça do Brasil. Disponível em: <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php> Acesso em: 21 jun. 2015.

SANDERS-BUSH, E.; HAZELWOOD, L. Chapter 13. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) and Dopamine. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=374&Sectionid=41266219>. Acesso em: 21 jun. 2015.



## Cocaína

### Visão Geral

- Alcaloide de sabor amargo, branco, inodoro, cristalino, com propriedades anestésicas e vasoconstrictoras, extraído das folhas da *Erythroxylum coca*, um arbusto nativo da América do Sul. Seu nome químico é benzoilmetilecgonina.



Figura 3- Folha de *Erythroxylum coca*

By H. Zell. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença GFDL 1.2. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Erythroxylum\\_coca\\_001.JPG?uselang=pt-br#/media/File:Erythroxylum\\_coca\\_001.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Erythroxylum_coca_001.JPG?uselang=pt-br#/media/File:Erythroxylum_coca_001.JPG)

### Apresentações e formas de uso

- Folhas de coca: Mascadas junto com substância alcalinizante ou sob a forma de chá (forma tradicional de uso nos países Andinos), possui de 0,5 a 1,5% do alcaloide;
- Cloridrato de cocaína: pó fino e branco; pode ser utilizado por via nasal (aspirado) ou venoso. Possui de 15 a 75% do alcaloide;
- Crack: Nome popular para a cocaína básica, obtida através da conversão do cloridrato de cocaína para a sua forma de base livre, com o seu aquecimento com bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio, formando uma pedra cristalizada rígida, pouco solúvel em água e que se torna volátil quando aquecido próximo a 1000°C, sendo fumada em cachimbos rudimentares, contem de 50 a 100 mg da droga e 40 a 70% do alcaloide;
- Merla: Nome popular para a forma em pasta da cocaína, pouco solúvel em água e se torna volátil quando aquecida próximo a 1000 C, sendo também fumada em cachimbos. Possui de 40 a 71% do alcaloide.



**Quadro 9** - Ilustrações referentes à Cocaína e Crack

| CLORIDRATO DE COCAÍNA EM PÓ                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | "PINOS" DE COCAÍNA EM PÓ                                                                                                                                                                                                                       | PEDRAS DE CRACK                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CACHIMBO PARA FUMAR CRACK                                                                                                                           | QUEIMADURA POR CACHIMBO DE CRACK                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                    |  |
| <p>"Carreirinhas" de cloridrato de cocaína em pó. Disponível em: <a href="http://www.campinas.sp.gov.br/governo/assistencia-social-seguranca-alimentar/prevencao-as-drogas/tipos-de-drogas.php">http://www.campinas.sp.gov.br/governo/assistencia-social-seguranca-alimentar/prevencao-as-drogas/tipos-de-drogas.php</a></p> | <p>Por Gama. Disponível em: <a href="http://liberal.com.br/cidades/americana/adolescente-e-detido-com-cocaina-no-mario-covas-542042/">http://liberal.com.br/cidades/americana/adolescente-e-detido-com-cocaina-no-mario-covas-542042/</a>.</p> | <p>By DEA. A utilização deste arquivo é de domínio público, disponível em: <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rocks_of_crack_cocaine.jpg#/media/File:Rocks_of_crack_cocaine.jpg">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rocks_of_crack_cocaine.jpg#/media/File:Rocks_of_crack_cocaine.jpg</a>.</p> | <p>Cachimbos para fumar crack. Disponível em: <a href="http://www.clmais.com.br/informacao/48672">http://www.clmais.com.br/informacao/48672</a></p> | <p>Por CCI-SP.</p>                                                                |

**Mecanismo de efeitos tóxicos**

- Bloqueio da recaptura de catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), levando a agitação psicomotora e estimulação dos receptores alfa, beta1 e beta2 adrenérgicos e com isto, taquicardia, vasoconstrição e consequente hipertensão arterial;
- Bloqueio da recaptura da serotonina, podendo levar a alucinações, psicose, anorexia e hipertermia;
- Bloqueio dos canais de sódio, levando localmente a anestesia das membranas axonais;
- No coração, se utilizada em altas doses, pode levar a uma ação quinidina-like com alargamento do QRS, prolongamento do QT, bradicardia e hipotensão;
- Aumento da concentração de aminoácidos excitatórios do SNC (glutamato e aspartato) levando a hiperatividade do SNC, convulsões e hipertermia;
- Aumento da produção de endotelina e diminuição da produção de óxido nítrico, levando a vasoconstrição, além de aumento da adesividade plaquetária e da permeabilidade endotelial;
- O uso crônico pode levar a focos de microfibrose miocárdica e miocardite, independente da presença ou não de lesão coronária prévia;
- Podem ocorrer reações distônicas, acatisia e pseudoparkinsonismo, pela depleção de receptores dopamina-1.

## Dose Tóxica

- A dose tóxica é muito variável, dependendo da tolerância individual, via de administração e da associação com outras drogas;
- Por exemplo, a aplicação rápida de uma dose IV pode levar a convulsões e arritmias, a mesma dose inalada ou ingerida pode produzir somente euforia. Uma típica "carreirinha" para ser inalada contém de 20 a 30 mg da droga, com teor de pureza variada;
- O Crack é usualmente vendido em pedras contendo de 50 a 100 mg da droga, que contem de 40 a 70% do alcalóide;
- A ingestão única de 1 g ou mais de cocaína pode ser fatal. Há relatos de óbito com doses de 20 mg utilizadas de forma parenteral.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Bem absorvida por todas as vias. Quando aplicada em membranas mucosas ou ingerida, suas propriedades vasoconstritoras retardam a absorção;
  - Pico plasmático: vide Quadro 1
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 2,7 L/Kg;
  - Ligação Proteica: 90%.
- **Metabolismo**
  - Biotransformação: No fígado e pela pseudocolinesterase (3 metabólitos principais ativos):
    - Norcaína: menos de 5% do total; cruza rapidamente a barreira hematoencefálica.
    - Ecgonina metil-éster: de 32 a 49% do total. Sem atividade vasoconstritora.
    - Benzoilecgonina: até 50% do total - detectada na urina até 30 dias, em usuários crônicos.
- **Eliminação**
  - Excreção renal;
  - Meia-vida: 30 a 60 minutos.

Obs: Na presença de etanol, a cocaína forma um composto chamado de cocaetileno, que tem ação similar à cocaína e com meia-vida mais prolongada.

**Quadro 10** - Início, pico e duração dos efeitos da cocaína em minutos

| VIA DE EXPOSIÇÃO | INÍCIO DE AÇÃO | PICO DE AÇÃO | DURAÇÃO DE AÇÃO |
|------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Intranasal       | 1-5            | 20-30        | 60-120          |
| Intravenosa      | < 1            | 3-5          | 30-60           |
| Fumada           | < 1            | 3-5          | 30-60           |
| Gastrintestinal  | 30-60          | 60-90        | Desconhecido    |

**Manifestações Clínicas**

O quadro clínico mais proeminente se deve à estimulação simpática decorrente da síndrome adrenérgica.

- **Intoxicação leve a moderada:** Agitação psicomotora, apreensão, pseudoalucinações, inquietude, instabilidade emocional, movimentos estereotipados, tiques, tremores não intencionais de face e dedos das mãos, palidez, hipertensão arterial, taquicardia, dor torácica, hipertermia, diaforese, midríase, cefaleia, náuseas e vômitos, dor abdominal;
- Lesões de mucosa e septo nasal podem estar presentes no uso crônico;
- **Intoxicação grave:** Além dos sintomas acima podem ocorrer arritmias cardíacas, hipotensão arterial, dispneia, IAM, convulsão e status epilepticus;
- Se não houver resposta à medicação, poderá ocorrer insuficiência renal (por vasculite e rabdomiólise), coma, fibrilação ventricular, insuficiência respiratória e óbito.

**Perguntas importantes a serem feitas na anamnese:**

- Qual via foi utilizada? => houve ingestão de pedras de crack, papetes ou pacotes de cocaína;
- Quanto tempo após o uso os sintomas se iniciaram? => pode ser uma síndrome de abstinência e não uma intoxicação;
- O paciente é alcoólatra? => atividade da colinesterase plasmática pode estar diminuída, retardando a metabolização da cocaína;
- A paciente está grávida? => níveis altos de progesterona podem aumentar os níveis de norcaína, que é mais vasoconstritora;
- Tem dor torácica? Abdominal? => pensar em angina, IAM, infarto mesentérico;

- Associou com bebida alcoólica? => o uso de cocaína e álcool leva à formação in vivo de etilbenzilecgonina (cocaetileno), com meia-vida mais longa e menor dL50 (maior toxicidade);
- Houve associação com medicamentos? => associação com antidepressivos tricíclicos, metildopa e reserpina e IMAO podem ter efeitos graves devido ao aumento da disponibilidade da epinefrina e norepinefrina. A associação com fluoxetina ou neurolépticos (haloperidol) podem desencadear síndrome serotoninérgica.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Suspeitar de intoxicação por cocaína ou crack em adultos jovens que desenvolvem síndrome adrenérgica. Lesões de mucosa nasal ou restos de pó ao redor das narinas podem ser achados em indivíduos que utilizaram a via intranasal. Nos usuários de crack é comum encontrar queimaduras em pontas dos dedos.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Testes qualitativos em urina: Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem são rápidos e eficientes;
- Cromatografia em camada delgada (CCD) em urina. É positivo para cocaína não metabolizada até 6 a 12 h do uso e para a benzoilecgonina até 60 h da exposição.

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar eletrólitos, glicose, função renal, RX tórax e abdome se dor torácica e abdominal, gasometria, CPK, urina com pesquisa de mioglobínúria na suspeita de rabdomiólise, ECG, troponina na suspeita de isquemia miocárdica, TC de crânio se os sintomas neurológicos persistentes.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações:** agentes estimulantes como anfetaminas, anticolinérgicos, alucinógenos, fenciclidina, xantinas, álcool, etc;
- **Outras condições:** choque séptico, emergências hipertensivas, IAM, angina, edema agudo pulmonar, insolação, síndrome de abstinência, mania, esquizofrenia, síndrome tireotóxica, colite isquêmica e trauma.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Medidas de resfriamento corporal, quando indicadas.

### ▪ Descontaminação

- Indicada em casos de ingestão acidental, *body packers* ("mulas") ou *body stuffers* (ver item "Situações específicas").

### ▪ Antídoto

Não há.

### ▪ Medidas de eliminação

Não estão indicadas, exceto para situações específicas.

### ▪ Sintomáticos

- Os benzodiazepínicos são fundamentais para o controle da agitação. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal.
  - Adultos: Diazepam de 5 a 10 mg de diazepam IV repetidos a cada 5 a 10 minutos até o controle das manifestações ou até 1 mg/Kg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM;
  - Crianças: Diazepam 0,25 a 0,4 mg/kg/dose IV repetidas a cada 5 a 10 minutos conforme necessidade, até o máximo de 10 mg.
- **Não usar neurolépticos (haloperidol, clorpromazina) pelo risco de convulsão, taquicardia, arritmias, piora da hipertermia e indução de reações distônicas. Também deve-se evitar medicamentos com ação anticolinérgica importante como a prometazina;**
- Para o controle das convulsões, sugere-se a utilização de benzodiazepínicos e, em casos refratários, fenobarbital;
- Deve-se ter o cuidado com a utilização de succinilcolina, pois a mesma é metabolizada pelas colinesterases plasmáticas, e na ocorrência de rabdomiólise pode agravar a hipercalemia e aumentar o risco de arritmias cardíacas;

- ° Se ocorrer hipotensão ou choque, colocar o paciente em posição de Trendelenburg e infundir cristaloides e aminas vasoativas, se necessário. Preferir dopamina, e se não houver resposta norepinefrina. Usar dopamina em doses de:  $> 10 \mu\text{g/kg/min}$  e aumentar conforme a necessidade; doses altas podem ser necessárias chegando até  $50 \mu\text{g/kg/min}$ ;
- ° Pacientes assintomáticos e com sinais vitais e exames laboratoriais normais por mais de 12 horas, podem receber alta hospitalar e serem encaminhados para serviço especializado para tratamento da dependência.

## ▪ Situações específicas

### ° Síndrome coronariana aguda/hipertensão/taquicardia

- Terapia medicamentosa de primeira linha
  - \* Oxigênio;
  - \* Aspirina (325 mg);
  - \* Diazepam - 5 a 10 mg/IV, a cada 5 a 10 minutos, até 1 mg/Kg. Pode ser substituído pelo midazolam;
  - \* Nitroglicerina - 50 mg/250 mL SG 5% IV; infundir 5 a 100 microgramas/minuto.
- Terapia medicamentosa de Segunda Linha
  - \* A angioplastia primária tem preferência ao uso de trombolíticos;
  - \* Nitroprussiato de Sódio - 50 mg/500 mL SG 5% -  $0.1 \mu\text{g/Kg/Min}$ ;
  - \* Fentolamina (1 mg/IV em bolo, seguido por 1 a 5 mg/min em SG 5%), em caso de persistência da dor. Pode haver aumento reflexo da frequência e da contratilidade cardíaca.

### ° Taquicardia ventricular, fibrilação Ventricular - O tratamento vai depender do tempo de início da arritmia em relação ao uso da cocaína

- Taquiarritmias que iniciam logo após o uso da cocaína - resultam do bloqueio dos canais de sódio no miocárdio:
  - \* Primeira linha: Bicarbonato de sódio;
  - \* Lidocaína (em modelo animal) pode exacerbar convulsões e arritmias pelos efeitos similares nos canais de sódio.
- ° Taquiarritmias que iniciam várias horas após o uso da cocaína:
  - São usualmente secundárias à isquemia.
  - O tratamento deve ser direcionado à isquemia;
  - Pode ser usado lidocaína para arritmias persistentes ou recorrentes.



**Observação:** Está formalmente contraindicado o uso de betabloqueadores em intoxicações por cocaína na fase aguda devido à piora da vasoconstrição coronária e ao aumento da pressão arterial devido à falta de oposição aos efeitos  $\alpha$ -adrenérgico. Vários modelos experimentais mostram um aumento da frequência de convulsão e da mortalidade.

- ° **Body Stuffer:** é o eventual ou pequeno traficante que ingere pequena quantidade da droga para se livrar do flagrante policial.
  - Tratamento: carvão ativado em dose única, catártico salino, monitorização, sintomáticos.
- ° **Body Packer:** é o transportador de grande quantidade de drogas - cocaína, heroína, etc - através da ingestão de cápsulas hermeticamente fechadas contendo a droga. Geralmente faz viagens internacionais e é conhecido como "mula". Há grande perigo de rompimento de uma cápsula e consequente morte súbita.
  - Tratamento: lavagem intestinal contínua com solução de polietilenoglicol (manipulada) até eliminação total das cápsulas:
    - \* Adolescentes e adultos, 1.500 a 2.000 mL/hora;
    - \* 6 a 12 anos, 1.000 mL/hora;
    - \* 9 meses a 6 anos, 500 mL/hora.
  - Monitorização: Em caso de início de sintomas, intervenção cirúrgica imediata.
- ° **Body pusher:** é também "mula" que transporta grande quantidade de drogas embaladas hermeticamente e introduzidas nos orifícios naturais – reto, vagina, ânus.
  - Tratamento: retirada mecânica e/ou catártico salino.

As Figuras 4 e 5 mostram cápsulas retiradas respectivamente de um *Boddy packer* e *Boddy stuffer*.





Figura 4 - Câpsulas retiradas de um *Boddy packer*  
Por CCI-SP.



Figura 5 - Câpsulas retiradas de um *Boddy staffer*  
Por CCI-SP.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de cocaína – Intoxicação aguda – F14.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso da cocaína – Uso nocivo para a saúde F14.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de cocaína – Síndrome de dependência – F14.2.**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por cocaína – T 40.5.**

## Referências

BENOWITZ, N.L. Chapter 54. Cocaine. . In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=391&ionid=42069868> Acesso em: 05 mar. 2015.

MCCORD, J.; et al. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: A scientific statement from the American Heart Association acute cardiac care committee of the council on clinical cardiology. **Circulation**. v.117, n.14, p.1897–1907, 2008.

OBID. 2012. Observatório Brasileiro de Informações Sobre Drogas/SENAD – **Secretaria Nacional Antidrogas**. Informações sobre Drogas/Definição e Histórico. Ministério da Justiça do Brasil. Disponível em: <http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/index.php> Acesso em: 10 mar. 2015.

O'BRIEN, C.P. Chapter 24. Drug Addiction. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Disponível: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&ionid=102159667> Acesso em: 10 mar. 2015.

PROSSER, J. M.; HOFFMAN, R .S. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1054–1063, 2015.

RIBEIRO, M.; et. al.. Causes of death among crack cocaine users. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 28, n. 3, p. 196–202, 2006.

## 4.3 - Drogas perturbadoras do SNC

### Canabinóides

#### Visão Geral

- Canabinóides são substâncias presentes em plantas dos gêneros *Cannabis sativa* e *Cannabis indica*. Alguns possuem propriedades psicoativas; existem também os canabinóides sintéticos que serão vistos em outro capítulo;
- A maconha é uma palavra de origem angolana e se refere a uma mistura preparada a partir de folhas e flores da *Cannabis sativa*. É uma das drogas mais antigas extraídas de plantas. Os registros mais remotos da sua utilização datam de 2 700 anos a.C.;
- É conhecida como haxixe, no Oriente Médio e Norte da África; charas, no Extremo Oriente; e marijuana ou *pot*, no México e Estados Unidos. No Brasil os termos populares mais usados são: maconha, baseado, fininho, bomba, fumo, erva, etc.;
- É obtida das folhas de toda a planta, sendo que a extremidade florida do cânhamo possui maior concentração de THC. (*Cannabis sativa*), uma planta arbustiva de origem asiática;
- O  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinol (THC) é o principal constituinte ativo presente em todas as partes da planta *Cannabis sativa* e o responsável pelos efeitos psicoativos da droga. É termossensível, fotossensível e seu armazenamento a longo prazo leva a degradação por oxidação e formação de cannabinol (CBN), composto que possui um décimo da psicoatividade do THC. Outro constituinte bastante presente é o canabidiol (CBD), que, em seres humanos, apresenta atividade anticonvulsivante, além de ser desprovido de atividade psicomimética;
- A maconha tem indicações terapêuticas em estudo. O  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinol sintético é comercializado nos Estados Unidos com o nome comercial de Marinol® (Dronabinol) como alternativa ao tratamento antiemético em pacientes portadores de câncer, submetidos à quimioterapia e, não responsivos à outros tratamentos;
- Existe também uma forma de maconha híbrida, conhecida por *Skank*. Obtida em laboratório, através de manipulação de espécies com técnicas de engenharia genética. Tem concentrações da substância ativa 7 a 10 vezes maiores do que a maconha comum. Fumada a partir da confecção de cigarros de seda.



Figura 6 - *Cannabis sativa* (Maconha)

By Benutzer:Michael\_w. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença GFDL 1.2. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis\\_sativa.jpg#/media/File:Cannabis\\_sativa.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_sativa.jpg#/media/File:Cannabis_sativa.jpg).



Figura 7 - Cigarro de maconha

Por Milton Rogério. Disponível em: <http://www.saocarlosagora.com.br/policia/noticia/2014/07/14/55868/adolescentes-sao-flagrados-com-cigarro-de-maconha-no-aracy/>.



Figura 8 - *Cannabis indica* (Hachiche)

By Nikodem Nijaki. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis\\_indica\\_plant\\_IMGP3337.jpg#/media/File:Cannabis\\_indica\\_plant\\_IMGP3337.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cannabis_indica_plant_IMGP3337.jpg#/media/File:Cannabis_indica_plant_IMGP3337.jpg).

## Apresentações e formas de uso

- Fumada a partir da confecção de cigarros de seda;
- Haxixe: preparado a partir da resina que cobre as folhas da parte superior das inflorescências femininas da *Cannabis indica*;
- Óleo de haxixe: obtido pela destilação da resina segregada pelas inflorescências feminina da *Cannabis indica*. É fumado puro ou associado ao tabaco ou à maconha;
- Narguilé: espécie de cachimbo constituído de um forninho, um tubo longo e um pequeno recipiente contendo água, pelo qual passa a fumaça antes de chegar à boca;
- *Bhang*, bango, bengue ou bongo: apresentação líquida ou na forma de doces, preparada com as inflorescências femininas da planta cannabis, é consumido por via oral;
- *Crazy cake*: bolo preparado com a maconha;
- Existem também outras apresentações, tais como: biscoitos, barra de cereais, gomas, chicletes, pirulitos de maconha.

### Quadro 11 - Concentrações da THC na maconha nas diversas apresentações

| CONCENTRAÇÕES DA THC NA MACONHA NAS DIVERSAS APRESENTAÇÕES |        |
|------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Maconha</b>                                             | 0,5-3% |
| <b>Maconha modificada geneticamente</b>                    | 20%    |
| <b>Haxixe</b>                                              | 20%    |
| <b>Óleo de haxixe</b>                                      | 30-40% |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Os canabinoides são compostos que agem como agonistas de receptores canabinoides. Estes pertencem à família dos receptores acoplados a proteína G, que inibem a adenilciclase e estimulam a condutância de potássio. Existem dois tipos:
  - CB1: encontrados no SNC, são os responsáveis pelos efeitos psicoativos da droga. Estão localizados em regiões como a substância nigra, gânglios da base, cerebelo, hipocampo e córtex cerebral. Quando estimulados, inibem a liberação de diversos neurotransmissores, como a acetilcolina, o glutamato, o GABA, a noradrenalina, a dopamina e a 5-hidroxitriptamina. Os efeitos principais observados são alterações na cognição, emoções e movimentos;
  - CB2: localizados no sistema imune (macrófagos esplênicos e linfócitos B), terminais nervosos periféricos, e ducto deferente nos órgãos genitais masculinos. Parece ter participação em processos imunes e inflamatórios. Pesquisas recentes têm demonstrado a presença de receptores CB2 também em SNC.
- A falta de receptores canabinoides no tronco cerebral explica a ausência de coma e depressão respiratória nas intoxicações, uma vez que essa porção cerebral regula a respiração e outras funções vitais.

## Dose Tóxica

- Variável; depende de experiência anterior e grau de tolerância do indivíduo;
- Doses acima de 7,5 mg/m<sup>2</sup> estão associadas a náuseas, hipotensão ortostática, ataques de pânico, delírio, ansiedade e mioclônias.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - 10 a 35% de THC é absorvido pela via respiratória quando a maconha é utilizada na forma fumada e 5 a 20% quando utilizada por ingestão;
  - Pico de concentração plasmática:
    - Forma fumada: 3 a 10 minutos
    - Ingestão: 2 a 4 horas, podendo perdurar o efeito até 6 horas.



- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 2,5 a 3,5 L/Kg;
  - Armazena-se em tecido adiposo.
- **Metabolismo**
  - Hepático, principalmente pelo sistema citocromo P450. (CYP 3A4 e CYP 2C9);
  - O principal metabólito é ativo, chamado 11-OH-THC, que pode ser detectado laboratorialmente de 1 semana a mais de 3 meses, dependendo da intensidade de uso.
- **Eliminação**
  - 50% Renal e 15% fecal.
  - Meia-vida: 1,6 a 57 horas.

## Manifestações clínicas

- Os efeitos mais comuns descritos pelo uso da maconha fumada são: hiperemia da conjuntiva ocular, ataxia, fala arrastada, boca seca, aumento do apetite, taquipneia, taquicardia. Podem ocorrer hipertensão arterial e hipotensão ortostática com doses mais elevadas dos canabinoides;
- Os sinais psíquicos dependem da expectativa do usuário, sua experiência prévia e "estado de espírito" no momento do uso. Estes sinais incluem relaxamento, diminuição da ansiedade, euforia, hilaridade espontânea, aumento do apetite, prejuízo da memória de curto prazo, incoordenação, prejuízo da atenção e concentração, alteração da percepção espaço-tempo, aumento subjetivo da percepção sensorial, exacerbação de transtornos "neuróticos" e "psicóticos" pré-existent.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história e em achados típicos, como vermelhidão ocular, taquicardia, alteração de humor e da cognição.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Testes qualitativos em urina: Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem são rápidos e eficientes.
  - **Laboratorial geral**
    - Eletrólitos e glicose.

## Diagnóstico diferencial

- Outras intoxicações: agentes sedativos (álcool, opióides, sedativo -hipnóticos), monóxido de carbono, outros alucinógenos;
- Outras condições: trauma crânio-encefálico, infecções do SNC, hipoglicemia, distúrbios hidreletrolíticos, doenças psiquiátricas.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso.

### ▪ Descontaminação

Está indicada apenas nos casos de ingestão de grandes quantidades, com lavagem gástrica seguida por carvão ativado.

### ▪ Antídoto

Não há.

### ▪ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ▪ Sintomáticos

- Pacientes que se apresentam com disforia moderada podem ser controlados colocando-os em uma sala mal iluminada, tranquila, com diminuição da estimulação. Os benzodiazepínicos podem ser úteis no controle dos sintomas de ansiedade e taquicardia e têm um perfil baixo de efeitos colaterais;
- A hipotensão ortostática geralmente é tratada com decúbito e fluidos IV;
- Distúrbios psicóticos persistentes podem exigir a instituição de antipsicóticos.

### ▪ Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;



- ° Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - intoxicação aguda - F12.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - uso nocivo para a saúde - F12.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - síndrome de dependência - F12.2**
- ° Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por cannabis (derivados) - T40.7**

## Referências

BENOWITZ N. L. Maconha. In: Olson, K.R. **Manual de toxicologia clínica**, 6ed. Porto Alegre: McGraw-Hill. p.306-307, 2014.

DEVINE, M.L., et al. Adverse reactions to delta-9-tetrahydrocannabinol given as an antiemetic in a multicenter study. **Clin Pharm.** v. 6, p. 319-322, 1987.

DOW, G.J., et al. Serious reactions to oral delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy patients. **Clin Pharm.**; v. 3, n.1, p.14, 1984.

LAPOINT, J.M. Cannabinoids. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1042-1053, 2015.

NIDA. National Institute for Drug Abuse. **Marijuana**. Disponível em: <http://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>. Acesso em: 21 jun. 2015.

OLIVEIRA, C.D.R. **Determinação de canabinoides em cabelo por microextração em fase sólida por headspace e análise por espectrometria de massa associada a cromatografia gasosa**. São Paulo, 2005, 113p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-21082007-160740/pt-br.php> Acesso em: 25 jul. 2015.

OMS. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Management of substance abuse: Cannabis**. [www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/). Acesso em: 24 fev. 2016.

## Cetamina

### Visão Geral

- A cetamina foi criada a partir da fenciclidina (PCP) e compartilha muitas características farmacológicas e clínicas com a PCP;
- Embora atualmente seja utilizada como um agente anestésico e para sedação, é uma droga de abuso popular devido à sua ação dissociativa, analgésica e alucinógena;
- Foi usada pela primeira vez como uma droga de rua na década de 1970 e ganhou popularidade na década de 1990. Os nomes de rua para a cetamina incluem "K", "Especial K", "vitamina K", "super C.", etc.

### Apresentações e formas de uso

- Encontrada sob a forma de pó branco, líquido ou tablete, podendo ser consumida por via oral, nasal, venosa e retal.



Figura 9 - Cetamina

Photo @ Erowid.org. disponível em: <https://www.erowid.org/chemicals/ketamine/ketamine.shtml>.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- A cetamina e a PCP são anestésicos dissociativos que produzem perda generalizada da percepção da dor com pouca ou nenhuma depressão de reflexos das vias aéreas ou de ventilação. Atuam nos receptores colinérgicos do SNC e nos receptores opióides (analgesia);
- Os efeitos psicotrópicos são mediados principalmente através do antagonismo do receptor N metil-D-aspartato-(NMDA);
- Também inibem a recaptação de dopamina, norepinefrina e serotonina e bloqueiam o transporte de potássio para o cérebro.

## Dose Tóxica

- A dose anestésica é de 2 a 10 mg/kg, enquanto as doses recreacionais variam de 30 a 300 mg;
- A dose letal mínima não está bem estabelecida;
- Há relatos de óbitos com doses entre 900 a 1000 mg.

## Farmacocinética

- **Absorção**  
Bem absorvida por inalação ou injeção; pouco absorvida por via oral.
- **Pico de concentração plasmática:**  
1-5 minutos.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 2 a 4L/Kg
  - Ligação Proteica : 27%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal;
  - Meia-vida: 3 horas.

## Manifestações clínicas

- Baixas doses: sintomas relacionados à dissociação, como alucinações, ilusões, desrealização, despersonalização, desaceleração do tempo, estado onírico, percepções extracorpóreas. A atenção, a aprendizagem e a memória ficam prejudicadas. Nistagmo, hipersalivação e lacrimejamento podem ser observados;
- Doses maiores: vômitos, distúrbios da fala, amnésia, taquicardia, hipertensão, midríase, agitação, delirium, intensa dissociação, experiências *neardeath*, hipotermia, distúrbios visuais e *flash-backs*. Os pacientes podem oscilar abruptamente entre catatonia e agitação;
- Em casos mais graves, podem ocorrer depressão respiratória, apneia, convulsões e rabdomiólise.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Suspeitar de intoxicação por cetamina em pacientes com comportamento subitamente oscilante, nistagmo vertical e sinais simpatomiméticos.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Testes qualitativos em urina: Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem podem ser utilizados para a detecção de cetamina.

#### ◦ Laboratorial geral

- Eletrólitos, glicose, função renal, CPK e pesquisa de mioglobina na urina (suspeita de rabdomiólise).

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes sedativos (álcool, opioides, outros sedativo-hipnóticos), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), fenciclidina, LSD, cocaína e anfetaminas;
- Outras condições: trauma crânio-encefálico, hipoglicemia, hipóxia, síndrome de abstinência por álcool ou agentes sedativo-hipnóticos, doenças psiquiátricas.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Medidas de resfriamento corporal quando indicadas.

### ▪ Descontaminação

Como é raro o uso por via oral, medidas de descontaminação gastrointestinal não estão indicadas.

### ▪ Antídoto

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Os benzodiazepínicos são os medicamentos de primeira linha para o controle da agitação. Colocar o paciente em um ambiente calmo, com pouca luz e ruídos, também é benéfico. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal.
  - Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM.
- Os antipsicóticos não estão indicados para o tratamento da agitação pois podem baixar o limiar de convulsão, alterar a regulação da temperatura, causar distonia aguda e precipitar arritmias cardíacas.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por outros anestésicos gerais e os não especificados: T41.2.**

## Referências

ARMENIAN, P. Chapter 124 Phencyclidine (PCP) Ketamina. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&ionid=42069938>. Acesso em: 21 jun. 2015.

COUPER, F. J., LOGAN, B. K. Drugs and Human Performance Facts Sheets. **National Highway Traffic Safety Administration**. Disponível em: <http://www.nhtsa.gov/staticfiles/nti/pdf/809725-DrugsHumanPerformFS.pdf>. Acesso em: 30 de mar. de 2016.

PATEL, P.M.; PATEL, H.H. Chapter 19. General Anesthetics In: Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&ionid=102159040>. Acesso em: 21 jun. 2015.

OLMEDO, R.E. Phencyclidine and quetamine. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1082-1093, 2015.



## Fenciclidina

### Visão geral

- A fenciclidina, ou PCP [1- (1-fenilciclohexil) piperidina], é um agente anestésico dissociativo com propriedades semelhantes às da cetamina. Comercializada anteriormente para uso veterinário, tornou-se popular como uma droga de rua barata no final dos anos 60;
- Foi sintetizada pelos laboratórios Parke & Davis em 1959, sendo depois comercializada como agente anestésico e analgésico para uso em Medicina Veterinária;
- O seu uso em humanos foi interrompido em 1965 devido aos seus efeitos alucinatórios e neurotóxicos.

### Apresentações e formas de uso

- A PCP é mais comumente fumada, mas pode também ser inalada, ingerida, ou injetada;
- O produto utilizado é um cloridrato e apresenta-se sob a forma de pó branco, com sabor amargo, conhecido como *angel dust* ou pó de anjo, *krystal*, *ice* ou *peace pill*.



Figura 10 - Apresentação da Fenciclidina

Droga embalada em um zip-bag. Disponível em: <http://forum.advanced-roleplay.com.br/viewtopic.php?t=24855>.

- É frequentemente adicionada a drogas psicoativas ilícitas, como a maconha, a mescalina, e o LSD;
- A forma fumada é associada à maconha e recebe o nome de *supergrass*.



## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Anestésico dissociativo com propriedades simpatomiméticas e alucinógenas;
- Produz perda generalizada da percepção da dor com pouca ou nenhuma depressão de reflexos das vias aéreas ou de ventilação. Atua nos receptores colinérgicos do SNC (bloqueio neuromuscular) e nos receptores opióides (analgesia);
- Os efeitos psicotrópicos são mediados principalmente através do antagonismo do receptor N metil-D-aspartato-(NMDA);
- Também inibe a recaptação de dopamina, norepinefrina e serotonina e bloqueia o transporte de potássio para o cérebro.

## Dose Tóxica

- Na forma de comprimido, a dose habitual é de 1 a 6 mg, o que resulta em alucinações, euforia e desinibição;
- A ingestão de 6 a 10 mg causa psicose e sinais de estimulação simpatomimética;
- Há relatos de óbito com doses de 150 a 200 mg.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Rapidamente absorvido por inalação ou ingestão;
  - Altamente lipofílico;
  - Pico de concentração plasmática: 5 min.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 6 L/Kg;
  - Ligação Proteica: 65%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal;Meia-vida: 7 a 46 horas (média 21 horas).

## Manifestações Clínicas

- 1 a 5 mg: sensação de embriaguez, acompanhada de relaxamento, sensação de desligamento da realidade, incoordenação motora e dificuldade de concentração e de comunicação. Os efeitos psicotrópicos compreendem distorções temporo-espaciais e despersonalização;
- Letargia, desorientação, alucinações e inconsciência são relatadas com doses de 1 a 3 mg por via inalatória, 2 a 6 mg por via oral e 1 a 3 mg por via endovenosa;
- 5 a 10 mg: paranoia, angústia, agressividade e experiência de morte iminente, catalepsia, crises delirantes agudas e coma;
- A intoxicação grave resulta em hiperatividade adrenérgica, incluindo alterações como hipertensão arterial, taquicardia, diaforese, hipertermia, rigidez, reações distônicas localizadas, edema pulmonar, convulsões e coma.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - A suspeita deve ser feita em pacientes com comportamento subitamente oscilante, nistagmo vertical e sinais simpatomiméticos.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Identificação da fenciclidina por cromatografia de camada delgada. Obs.: drogas que podem causar resultados falso-positivos para fenciclidina: dextrometorfano, difenidramina, venlafaxina, tramadol, alprazolam, clonazepam, carvedilol e lamotrigina.
  - **Laboratorial geral**
    - Eletrólitos, glicose, função renal e hepática, CPK, ECG e pesquisa de mioglobina na urina (suspeita de rabdomiólise).

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes anticolinérgicos, agentes simpatomiméticos, drogas alucinógenas (mescalina, LSD), salicilatos, síndrome neuroléptica maligna e síndrome serotoninérgica;
- Outras condições: trauma crânio-encefálico, hipoglicemia, hipóxia, hipertireoidismo, hiponatremia, síndrome de abstinência por álcool

ou agentes sedativo-hipnóticos, infecções do SNC (encefalite, meningite), doenças psiquiátricas.

## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Medidas de resfriamento corporal quando indicadas.

### ■ Descontaminação

Como é raro o uso por via oral, medidas de descontaminação gastrointestinal não estão indicadas.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Sintomáticos

- Os benzodiazepínicos são os medicamentos de primeira linha para o controle da agitação. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal.
  - Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM;
  - Nas agitações psicomotoras refratárias ao uso de benzodiazepínicos, recomenda-se a utilização de barbitúricos ou propofol. O uso de haloperidol é controverso, mas geralmente se a sua utilização é evitada pelo risco de convulsão e hipertermia.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Intoxicação por outros anestésicos gerais e os não especificados: T41.2.**

## Referências

ARMENIAN, P. Chapter 124 Phencyclidine (PCP) Ketamina. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&ionid=42069938>. Acesso em: 21 jun. 2015.

COUPER, F. J., LOGAN, B. K. **Drugs and Human Performance Facts Sheets. National Highway Traffic Safety Administration**. Disponível em: <http://www.nhtsa.gov/staticfiles/nti/pdf/809725-DrugsHumanPerformFS.pdf>. Acesso em: 30 de mar. de 2016.

PATEL, P.M.; PATEL, H.H. Chapter 19. General Anesthetics In: Brunton, L.L.; Chabner, B.A.; Knollmann, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&ionid=102159040>. Acesso em: 21 jun. 2015.

OLMEDO, R.E. Phencyclidine and quetamine. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1082-1093, 2015.

## LSD

### Visão geral

O LSD-25, ou dietilamida do ácido lisérgico, é uma substância sintética descoberta em 1943 pelo cientista suíço Albert Hofmann, do Laboratório Sandoz, que teve a absorção cutânea acidental de uma pequena quantidade da droga. Foi inicialmente utilizada com anestésico e como terapia adjuvante à psicanálise. Começou a ser utilizada como droga de abuso nos anos 60, ganhando popularidade no início dos anos 70.

### Apresentações e formas de uso

- Recebe os nomes populares de “ácido”, “doce” ou “ponto”;
- É comercializado em cartelas picotadas similares a um mata-borrão. Cada pequeno quadrado (como um selo) picotado recebe uma gota de LSD;
- Podem ser consumidos inteiros, divididos ao meio ou em quartos. Há ainda apresentações gelatinosas, em forma de pontos, etc.;
- O consumo se dá pela via sublingual; em média, se usa de 20 a 80 µg por dose.



Figura 11 – Cartela com selos de LSD.

By Erowid, @ 200 Erowid.org. disponível em: [https://www.erowid.org/chemicals/show\\_image.php?i=lsd/lld\\_collage2.jpg](https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=lsd/lld_collage2.jpg).

## Mecanismo de Efeitos Tóxicos

O mecanismo exato de ação dos alucinógenos é desconhecido, mas sabe-se que há o envolvimento de diversos neurotransmissores, com destaque para a serotonina, dopamina e glutamato. O LSD age principalmente como agonista dos autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub>, nos corpos celulares da rafe, diminuindo a taxa de descarga dos neurônios serotoninérgicos, que também agem como agonista parcial do receptor 5-HT<sub>2A</sub> da serotonina no córtex, modo pelo qual pode se explicar seus efeitos alucinatórios.

## Dose Tóxica

Muito variável; a dose tóxica pode ser apenas levemente superior à dose recreacional.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, com início de ação em 30 a 60 minutos;
  - Pico de concentração plasmática: 3 a 5 horas após absorção.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,28 L/Kg;
  - Ligação Proteica: > 80%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Excreção renal;
  - Meia-vida: 2,5 horas.

## Manifestações Clínicas

- Os efeitos psicológicos dependem da expectativa do usuário e do ambiente físico que o cerca;
- Há alterações na percepção, principalmente de caráter visual e auditivo, e sinestesias (ex.: "ouvir cores" ou "ver sons"). O pensamento pode ficar acelerado ou desorganizado, com ideias soltas e perda do foco;



- O humor torna-se lábil, podendo variar de situações de grande euforia a quadros de extremo mal-estar, marcados por tristeza e medo. Podem ocorrer "*bad trips*" (viagens ruins), quando a experiência com o uso da droga é desagradável, apresentando ansiedade intensa, agressividade e comportamentos bizarros;
- Sinais simpatomiméticos podem acontecer, porém são leves, e incluem: taquicardia, sudorese, piloereção, midríase, aumento de temperatura e hipertensão arterial.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Os pacientes intoxicados por alucinógenos geralmente apresentam-se alertas e conscientes de que os sintomas são induzidos pela droga. Podem ocorrer sinais e sintomas leves de estímulo simpatomimético, porém quadros adrenérgicos mais graves requerem diferencial com outras drogas estimulantes.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- O LSD não é detectado nos testes de rotina para a detecção de drogas de abuso. Podem ser realizados testes de radioimunoensaio para a detecção da substância na urina, com posterior confirmação por cromatografia líquida (HPLC) ou gasosa, porém não são úteis na prática clínica.

#### ° Laboratorial geral

- Monitorar eletrólitos, glicose, função renal, ECG.

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: cocaína, anfetaminas, anticolinérgicos, canabinoides e catinonas sintéticos, síndrome serotoninérgica e síndrome neuroléptica maligna;
- Outras condições: trauma crânio-encefálico, infecção do SNC (encefalites ou meningites), hipoglicemia, hipertireoidismo, síndrome de abstinência por álcool ou agentes sedativo-hipnóticos, doenças psiquiátricas como esquizofrenia.



## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Medidas de resfriamento corporal quando indicadas.

### ■ Descontaminação

Como os alucinógenos são rapidamente absorvidos e a intoxicação, geralmente, é leve, as medidas de descontaminação gastrointestinal não estão indicadas.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Sintomáticos

- Colocar o paciente em um ambiente calmo e livre de ruídos;
- Os benzodiazepínicos são os medicamentos de primeira linha para o controle da agitação. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia e hipertensão;
  - Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM;
  - Antipsicóticos podem ser administrados se houver persistência dos sintomas psicóticos e da agitação apesar do tratamento de suporte e da administração de benzodiazepínicos.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por lisérgica [LSD] - T40.8**

## Referências

ALBERTESON, T.E. Chapter 95. Lysergic Acid Diethylamide (LSD) and Other Hallucinogens In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069933>. Acesso em: 20 set 2016.

CAREY, J.L.; BADU, K.M. Hallucinogens. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1114-1123, 2015.

NICHOLS, D.E. Hallucinogens. **Pharmacol Ther** . v.101, n.2 p.131-81, 2004.

## MDMA (*Ecstasy*)

### Visão geral

*Ecstasy*, ou 3,4 metileno-dioximetanfetamina (MDMA), é um derivado anfetamínico sintetizado em 1912 e patenteado em 1914 pela Merck. Foi redescoberto em 1965 por Shulgin, época em que começou a ser utilizado como tratamento auxiliar em psicoterapia nos EUA. Pelas suas propriedades estimulantes e alucinógenas, iniciou-se também seu uso recreacional, principalmente em danceterias de música eletrônica e festas rave.

### Apresentação e forma de uso



Figura 12- *Ecstasy* em forma de comprimidos

National Institute on Drug Abuse. MDMA tablets in various colors. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/mdma-ecstasy-molly>.

- É normalmente utilizado na forma de comprimidos ou misturado a bebidas. Cada comprimido contém 50 a 200 mg de MDMA;
- Muitas vezes chamados de "bala", os tipos de *ecstasy* ganham apelidos conforme a cor e o desenho impresso nos comprimidos;
- O poliabuso é frequente, principalmente a associação com álcool, inalantes, maconha, LSD, cocaína e sildenafila (Viagra®);
- A adulteração é muito comum e se faz com LSD, efedrina, pseudoefedrina, cafeína, paracetamol, cetamina, dextrometorfano ou outras anfetaminas ou metanfetaminas.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Sendo um derivado anfetamínico, o *ecstasy* age estimulando a liberação periférica de monoaminas biogênicas (principalmente noradrenalina, dopamina e serotonina), bloqueando a recaptação neuronal de monoaminas e inibindo a ação da monoaminoxidase. O que difere o *ecstasy* das anfetaminas tradicionais é a sua potente ação serotoninérgica. A quantidade de *ecstasy* necessária para estimular a liberação de serotonina é dez vezes menor do que a requerida para o estímulo de noradrenalina e dopamina. Porém, o uso em altas doses é responsável pelos efeitos simpatomiméticos na intoxicação. Ocorre também um aumento da liberação de ADH, que somado ao aumento da ingestão de água e da perda de sódio em consequência do aumento da atividade física, pode levar à importante hiponatremia.

## Dose tóxica

- A menor dose conhecida que causou óbito foi de 150 mg de MDMA e estava associada à ingestão de álcool.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal;
  - Pico de concentração plasmática: 2 h
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 6 L/kg;
  - Ligação proteica: baixa
- **Metabolismo**
  - O MDMA e os seus análogos sofrem N-desalquilação, hidroxilação, desmetilação predominantemente hepática;
  - N-desmetilação de MDMA resultado na formação de anfetamina e MDA.
- **Eliminação**
  - Renal de 65%, variando com o pH urinário;
  - Meia-vida: 5 a 10 horas
    - A quase a totalidade do produto é eliminada em menos de 40 horas, por via renal.
    - Um de seus metabólitos, o 3,4-metileno dioxianfetamina, permanece ativo até sua total eliminação.

## Manifestações Clínicas

- O quadro clínico é semelhante à outras síndromes adrenérgicas (provocadas por cocaína e outras anfetaminas), com taquicardia, hipertermia, agitação, delírios, hipertensão arterial, sudorese profusa, irritabilidade, midríase fotorreagente. Nos casos mais graves, podem ocorrer convulsões, colite isquêmica, IAM, AVC, síndrome serotoninérgica e rabdomiólise;
- Existem algumas peculiaridades nos sintomas provocados pelo uso de *ecstasy*, tais como aumento da energia do indivíduo, da sociabilidade e da disposição sexual;
- É descrita também a ocorrência de secreção inapropriada de hormônio antidiurético nos casos de intoxicação, com hemodiluição e hiponatremia, levando a convulsões e edema cerebral.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Suspeitar de intoxicação por *ecstasy* quando há história de uso e manifestações simpatomiméticas.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- CCD ou teste rápido para drogas de abuso;

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar eletrólitos, glicose, função renal, função hepática, CPK, urina com pesquisa de mioglobínúria (suspeita de rabdomiólise), ECG, troponina (suspeita de IAM), coagulograma.

## Diagnóstico diferencial

- Outras intoxicações: agentes estimulantes como cocaína, outras anfetaminas, anticolinérgicos e alucinógenos;
- Outras condições: choque séptico, alterações em SNC (infecções ou hemorragia) emergências hipertensivas, IAM, angina, hipoglicemia, distúrbios hidreletrolíticos, mania, esquizofrenia, síndrome tireotóxica.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Medidas de resfriamento corporal.

### ▪ Descontaminação

Realizar lavagem gástrica e posterior administração de carvão ativado apenas em casos de ingestão precoce de grande quantidade.

### ▪ Antídoto

Não há.

### ▪ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ▪ Sintomáticos

- Os benzodiazepínicos são fundamentais para o controle da agitação. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal.
  - Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM.
  - Não utilizar haloperidol pelo risco de convulsão e aumento da temperatura.
- Em hipertensão arterial grave não responsiva à sedação com benzodiazepínicos, utilizar nitroprussiato. Evitar antagonistas beta-adrenérgicos, especialmente quando há coingestão com cocaína;
- Deve-se ter cuidado na hidratação pois há risco de hemodiluição e edema cerebral. Se houver hiponatremia grave com sintomas neurológicos, repor sódio lentamente;
- Se ocorrer síndrome serotoninérgica:
  - Resfriamento corporal com medidas físicas. Lembrar que antitérmicos não surtem efeito pois o aumento da temperatura está relacionado à hiperatividade muscular;



- Se temperatura muito elevada ( $> 41^{\circ}\text{C}$ ), estão indicados sedação, paralisia e intubação orotraqueal;
- Sedação: benzodiazepínicos (não usar haloperidol);
- Nos casos refratários às medidas acima administrar antagonista da serotonina: Ciproeptadina – 12 mg inicialmente (VO ou por sonda naso-enteral) e 4 mg por hora por 3 a 4 doses.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína – Intoxicação aguda - F15.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína - uso nocivo para a saúde - F15.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína -síndrome de dependência - F15.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência – T43.6**



## Referências

CAREY, J.L.; BADU, K.M. Hallucinogens. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1114-1123, 2015.

GILL, J.R.; et al. Ecstasy (MDMA) deaths in New York City: a case series and review of the literature. **Forensic Sci.** v. 47, p.121-126, 2002.

GREEN, A.R.; et al: The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). **Pharmacolog Rev.** v. 55, p.463-508, 2003.

WILLIAMS, H.; et al. "Saturday night fever": ecstasy related problems in a London accident and emergency department. **J Accid Emerg Med.** v. 15, p.322-326, 1998.

## Nitritos

### Visão Geral

- *Poppers* é o termo vulgar utilizado para denominar vários alquil-nitritos (amil, butil e isobutil-nitrito) utilizados com fins recreacionais por via inalatória;
- Estas substâncias são encontradas tanto em medicamentos (antídotos para intoxicação por cianeto, anti-anginosos) como em odorizadores de ambientes e limpadores de cabeças de vídeo cassete;
- Sinonímia: *Poppers*, nitritos.

### Apresentações e formas de uso

Encontrados nos frascos de medicamentos e odorizadores de ambiente.



Figura 13 - Nitrito em frasco de medicamento.

Bottles of poppers. Disponível em: <http://www.talktofrank.com/drug/poppers>.

### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

Os efeitos fisiológicos são consequência de sua transformação em nitratos, produzidos durante a degradação dos alquil-nitritos no organismo. Portanto, agem como potentes vasodilatadores relaxando a musculatura lisa vascular central e periférica.

## Dose Tóxica

- A ingestão de 15 mL de nitrito butílico é capaz de produzir 40% de metemoglobina em um adulto;
- A dose letal estimada de nitrito de sódio para adultos é de 1 g.

## Farmacocinética

- **Absorção**  
Rapidamente absorvido por via inalatória.
- **Metabolismo**  
Rapidamente hidrolizados a íon nitrito.
- **Eliminação**
  - Excreção: Renal (60% inalterado).
  - Meia vida de eliminação: 1,4 min.

## Manifestações clínicas

- Quando inalados, causam analgesia, euforia, sedação leve, sensação de calor, aumento da duração da ereção e relaxamento do esfíncter anal;
- O consumo regular provoca metemoglobinemia e depleção de vitamina B12, distúrbios de ereção, eritemas, edema da face, queimaduras por contato direto da pele com o frasco e formação de crostas amareladas em torno das narinas;
- A associação de *poppers* com inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (sildenafil, tadalafila, vardenafila) pode ser fatal, devido à hipotensão severa e à redução da perfusão coronária com risco de IAM por potencialização dos efeitos vasodilatadores;
- A intoxicação aguda resulta em vasodilatação com cefaleia, visão borrada, palpitações, hipotensão postural, síncope, taquicardia (devido à vaso-constricção reflexa).

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - O diagnóstico é sugerido pela presença de cefaleia, hipotensão e taquicardia reflexa;

- Pessoas que fazem uso contínuo de inalantes podem apresentar dermatite eczematoide com eritema, alterações inflamatórias e prurido nas regiões ao redor das narinas e perioral.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Não há;

- **Laboratorial geral**

- Eletrólitos, glicose, gasometria arterial, dosagem de metemoglobina e ECG.

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes metemoglobinizantes, drogas anti-hipertensivas e outros inalantes;
- Outras condições: situações relacionadas a vasodilatação, tais como choque séptico e anafilático.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Se houve contato com pele e mucosas, deve-se realizar a descontaminação cutânea, lavando com água corrente em abundância e sabão. A descontaminação gastrointestinal não está indicada.

- **Antídoto**

Em casos de metemoglobinemia importante, administrar azul de metileno. (Ver capítulo: agentes metemoglobinizantes)

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Em caso de hipotensão, tratar com fluidos EV, posição supina e drogas vasoativas se necessário;
  - Monitorar sinais vitais e ECG por 4 a 6 horas.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico da nitroglicerina e outros ácidos e ésteres nítricos - T65.5**

## Referências

BENOWITZ , N.L. nitratos e Nitritos. In: Olson , K.R. **Manual de toxicologia clínica** , 6 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill , p. 331-332, 2014.

DEROOS , F.J. Miscellaneous antihypertensives and pharmacologically related agents. In: HOFFMAN , R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed . New York, NY: McGraw-Hill Professional ; p. 874-8847, 2015.

SARALYN, R., et al. Chapter 17. Toxicological Conditions. **The Atlas of Emergence Medicine**, 3ed New York, NY: McGraw-Hill; 2010. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=351&ionid=39619717>. Acesso em: 15 jul. 2015.

## Novas drogas sintéticas

### Canabinoides sintéticos

#### Visão geral

- Canabinoides sintéticos são análogos quimicamente sintetizados dos canabinoides naturais;
- Já estavam disponíveis na Europa desde 2004, tendo sido relatado seu uso nos Estados Unidos em 2008;
- São classificados como Classe I: substâncias controladas pelo *Drugs Enforcement Administration* dos EUA (DEA), sendo ilegal possuir, vender e usar o composto sintético. Constam também da lista de substâncias de uso proscrito no Brasil, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998;
- São geralmente adicionados a ervas como, por exemplo, *Canavalia sp*, *Nymphaea sp*, *Pedicularis sp*, *Leonotis sp*, para parecer um produto natural. Normalmente são comercializados como "incensos" ou "remédios à base de plantas" e vendidos sob vários nomes, incluindo: *K2*, *Spice*, *chill out*, *chill X*;
- Os efeitos clínicos geralmente são bem mais potentes e graves do que com o uso da maconha, resultando em sintomas que ameaçam a vida. Além disso, os análogos químicos do THC utilizados em canabinoides sintéticos estão em constante mudança para evitar a detecção pelos laboratórios de regulamentação e supervisão. Tais mudanças podem apresentar efeitos tóxicos adicionais.

#### Apresentações e formas de uso

- São tipicamente adicionados a ervas ou misturados a outros alucinógenos e fumados.
- Podem também ser ingeridos e insuflados na forma pura.





Figura 14- Apresentações de Canabinoides sintéticos

By Andy Szawsum, @ 2010 Erowid.org. Disponível em: [https://www.erowid.org/chemicals/show\\_image.php?i=spice\\_product/k2\\_blueberry\\_-\\_i2010e0098\\_disp.jpg](https://www.erowid.org/chemicals/show_image.php?i=spice_product/k2_blueberry_-_i2010e0098_disp.jpg).

By JAYNE HANSON. Disponível em: [http://www.havasunews.com/news/spice-outlawed-in-arizona/article\\_20f53434-f34b-5718-86a0-fca69c5da22b.html](http://www.havasunews.com/news/spice-outlawed-in-arizona/article_20f53434-f34b-5718-86a0-fca69c5da22b.html).

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Semelhantes aos canabinoides naturais, agem como agonistas no receptor canabinoide (CB) - CB1. Podem também estar envolvidos os receptores da serotonina e do N-metil-D-aspartato (NDMA);
- São frequentemente agonistas mais potentes, com relatos de potências variando de **2 a 800 vezes maior** do que a do delta-9 tetraidrocanabinol;
- O produto de origem vegetal ou planta que serve como veículo para o canabinoide sintético também pode ter propriedades alucinógenas, ou pode conter outros contaminantes (tais como cafeína, nicotina e tramadol) que podem contribuir para mais efeitos clínicos e toxicidade;
- Mais de 50 canabinoides sintéticos são sabidamente fabricados por laboratórios de drogas ilícitas;
- Fazem parte dos grupos que compõem a família dos canabinoides:
  - Canabinoides clássicos: são análogos do delta-9 tetraidrocanabinol, derivados de um anel dibenzopirano (por exemplo, HU-210, nabilona, ou dronabinol). O canabinoide HU-210 é um forte agonista de receptores canabinoides, com potência entre 60 e 100 vezes maior que o THC;
  - Canabinoides não clássicos, ou análogos do ciclohexilfenol (por exemplo, CP 47, 59, 497, 540): são análogos sintéticos bicíclicos ou tricíclicos dos canabinoides clássicos. CP- 47,497 possui uma afinidade em torno de 20 vezes maior que THC para receptores CB1;
  - Aminoalquilindóis: possuem uma estrutura química totalmente diferente dos anteriores, mas ainda com propriedades



canabimiméticas. Incluem os canabinoides sintéticos WIN-55,212-2, que possuem maior afinidade por CB2, JWH-015 e seu homólogo, JWH-018, que possui de quatro a seis vezes maior afinidade para os receptores canabinoides que o THC e o JWH-073.

- Podem ser tanto agonistas parciais como totais em receptores canabinoides;
- Têm uma grande variabilidade de potência e efeitos clínicos.

## Dose tóxica

- É difícil determinar doses tóxicas específicas porque os compostos estão constantemente sendo modificados;
- O grau de toxicidade depende da quantidade utilizada e do composto específico.

## Farmacocinética

Existem poucas informações sobre a farmacocinética destes agentes.

- **Absorção**
  - Bem absorvidos após inalação;
  - Pico de concentração plasmática: dentro de alguns minutos.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: em geral, apresentam altos volumes de distribuição;
  - Ligação Proteica: desconhecida.
- **Metabolismo**
  - São metabolizados principalmente por oxidação e glucoronidação via enzimas da citocromo-oxidase no fígado;
  - Alguns compostos, tal como os naftolindois, parecem ter metabólitos ativos.
- **Eliminação**
  - Excreção renal;
  - Meia-vida: desconhecida.

### ▪ Manifestações Clínicas

- Os efeitos fisiológicos dos canabinoides sintéticos são semelhantes aos da maconha e incluem: taquicardia, hiperemia conjuntival (olhos vermelhos), aumento do apetite, nistagmo, ataxia e fala arrastada. No entanto, apresentam maior potencial de toxicidade neuropsiquiátrica e risco de morte;
- As manifestações clínicas podem durar de várias horas a dias, dependendo do composto e potência;
- Na intoxicação leve a moderada, os sintomas são semelhantes à intoxicação pela maconha, com duração típica de menos de 08 horas;
- Na intoxicação grave, ocorrem alucinações, delírio, distonia, paranoia, agitação psicomotora, psicose, convulsões, hipertermia e rabdomiólise. Em adultos jovens, já foram relatados casos de precordialgia, isquemia miocárdica, exacerbações agudas de asma, pneumotórax e pneumomediastino.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

A intoxicação aguda com canabinoides sintéticos é um diagnóstico clínico tipicamente feito com base em uma história de uso da droga obtida do paciente, com achados físicos compatíveis.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Embora testes de laboratório possam identificar através de cromatografia líquida ou de espectrofotometria de massa o canabinoide sintético, esses estudos não são disponíveis em tempo hábil para impactar cuidados clínicos e, portanto, não são geralmente executados.

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar hemograma, eletrólitos, glicose, gasometria, função renal, CPK, urina com pesquisa de mioglobínúria (suspeita de rabdomiólise), ECG, troponina (suspeita de IAM), TC de crânio (sintomas neurológicos persistentes), RX tórax.

## Diagnóstico Diferencial

- Pacientes com grave intoxicação por canabinoide sintético têm características comuns a muitas outras intoxicações e condições médicas, especialmente aquelas que causam agitação, estado epilético, ou psicose aguda. Por exemplo:
  - Intoxicação ou abstinência por outras drogas (simpatomiméticos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, isoniazida, metilxantinas, organofosforados);
  - Doença psiquiátrica;
  - Convulsões;
  - Estado de mal epilético;
  - Hipoglicemia;
  - Desequilíbrios hidreletrolíticos;
  - Traumatismo crânio-encefálico.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratar adequadamente;
- Instituir medidas de resfriamento corporal se necessário.

- **Descontaminação**

Geralmente não está indicada pois o uso da substância é predominantemente inalatório.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Intoxicação leve a moderada:
  - Pacientes que se apresentam com disforia moderada podem ser controlados colocando-os em uma sala mal iluminada, tranquila, com diminuição da estimulação. Os benzodiazepínicos podem ser úteis no controle dos

sintomas de ansiedade e têm um perfil baixo de efeitos colaterais.

- Intoxicação grave:
  - Pode ser fatal e exige tratamento imediato;
  - Pacientes com agitação intensa geralmente exigem sedação com benzodiazepínicos. A sedação adequada evita o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal;
  - Se as crises convulsivas não forem controladas com doses adequadas de benzodiazepínicos, um segundo agente anticonvulsivo, tal como fenobarbital, deve ser administrado;
  - As reações distônicas em pacientes com intoxicação por canabinóides sintéticos devem ser controladas com benzodiazepínicos de curta duração (lorazepam e midazolam). Não utilizar agentes anticolinérgicos, pois seus efeitos secundários antimuscarínicos têm o potencial de piorar o estado mental.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - **intoxicação aguda - F12.0;**
  - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - **uso nocivo para a saúde - F12.1;**
  - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de canabinóides - **síndrome de dependência - F12.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por cannabis (derivados) - T40.7**

## Referências

ALVES, A.O.; et al. Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. **Rev Psiq Clin.**; v.39, n.4, p.142-148, 2012.

CASTANETO, M.S.; et al. Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices - **Drug Metab Rev**, v.47, n.2, p.124-174.

EMCDDA. Europe Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. **Understanding the Spice Phenomenon. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.** Disponível em: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_80086\\_EN\\_Spice](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice) Thematic paper Acesso em: 01 jul. 2014.

MUSSELMAN, M.E.; HAMPTON, J.P. Not for human consumption: a review of emerging designer drugs. **Pharmacotherapy**, v.34, p.745-757, 2014.

NELSON, M.E.; BRYANT, S.M; AKS, S.E. **Emerging drugs of abuse.** Emerg Med Clin North Am, v.32, n.1, p.1-28, 2014.

ROSENBAUM, C.D.; CARREIRO, S.P.; BABU, K.M. Here today, gone tomorrow. And back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. **J Med Toxicol**. v. 8, p.15-32, 2012.

UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime. **Synthetic cannabinoids in herbal products.** Disponível em: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf). Acesso em: 29 mar 2016.

WANG, G. S. Synthetic cannabinoids : Acute intoxication. In: **UpToDate**, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Acesso em: 12 jun. 2015.

## Catinonas

### Visão Geral

As catinonas sintéticas são análogas de uma substância que ocorre naturalmente nas folhas de uma planta chamada *Catha edulis* (Khat). São estruturalmente semelhantes às anfetaminas, mas se diferenciam por conterem uma cetona na posição beta e, por esta razão, são muitas vezes conhecidas como BK-anfetaminas. O grupo betacetona é responsável pelo aumento da polaridade, o que diminui a penetração na barreira hematoencefálica.

### Apresentações e formas de uso

- São muitas vezes vendidas como "saís de banho" ou "fertilizante para plantas" e rotuladas como "inadequadas para uso humano" em uma tentativa de contornar a legislação das substâncias controladas;
- São geralmente ingeridas ou fumadas, mas podem ser utilizadas também via IV.



Figura 15 - Apresentações de Catinonas

*MDVP*. Disponível em: <http://www.hdap.org/mdpv.html>. Mefedrona

*Mephedrone*. Disponível em: <http://stopthedrugwar.org/taxonomy/term/227>.



## Mecanismo de Efeitos Tóxicos

- As catinonas sintéticas pertencem a um grupo denominado de fenetilaminas, que incluem também as anfetaminas tradicionais. Os efeitos mais importantes provocados por estas substâncias são decorrentes da estimulação de receptores adrenérgicos, levando a excitação, hipertensão, taquicardia, midríase e sudorese;
- Provocam a liberação de neurotransmissores, tais como dopamina, serotonina e norepinefrina, podendo também inibir a sua recaptação neuronal;
- Os sintomas psicóticos na overdose ocorrem pelo excesso de dopamina e serotonina. As propriedades alucinógenas parecem ser reforçadas por um maior agonismo do receptor de 5HT<sub>2a</sub>;
- Algumas catinonas têm propriedades específicas, como a seguir:
  - Metilona e pirovalerona inibem a recaptação de noradrenalina e dopamina com poucos efeitos sobre a serotonina;
  - Mefedrona favorece a inibição da recaptação da dopamina.

## Doses tóxicas

- Doses tóxicas para as catinonas sintéticas mais recentes ainda não foram estabelecidas;
- Os usuários iniciantes podem desenvolver toxicidade com dose de 1 mg/kg, mas usuários crônicos podem tolerar doses muito mais elevadas.

## Farmacocinética

Existem poucas informações sobre a farmacocinética destes agentes, mas as suas características parecem ser similares às anfetaminas tradicionais.

- **Absorção**
  - Atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, com rápido início de ação quando injetadas, inaladas ou insufladas;
  - Pico de concentração plasmática: 1 hora após exposição.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: apresentam altos volumes de distribuição, em torno de 3 a 6 L/Kg;
  - Ligação Proteica: variável dependendo do agente; ex.: metilona: 30%.



- **Metabolismo**

Hepático, por desmetilação seguida por sulfatação.

- **Eliminação**

- Excreção: renal e biliar;
- Meia-vida: varia amplamente por droga, desde 3 a 24 horas, podendo estender-se para além de 30 horas.

## Manifestações Clínicas

- As características clínicas da intoxicação por catinonas sintéticas são sinais de Síndrome adrenérgica aguda e agitação intensa de longa duração que incluem:
- Taquicardia, hipertensão, hipertermia, sudorese, midríase, precordialgia, Isquemia, miocárdica, ansiedade, agitação, comportamento violento, convulsões, lesões autoinfligidas/tentativas de suicídio, Mioclonias, tremores, rabdomiólise, insuficiência renal, dor abdominal, infarto mesentérico.
- A característica mais marcante da overdose por catinonas é a duração dos efeitos prolongada. Muitos relatos descrevem características psicóticas com duração de dias a até semanas;
- As causas mais comuns de morte relacionadas com a toxicidade das catinonas sintéticas são:
  - Arritmia cardíaca;
  - Hipertermia;
  - Hemorragia intracerebral.

## Diagnóstico

- **Clínico**

A suspeita deve ser feita em todo o paciente com sinais de síndrome adrenérgica e história de uso da droga.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- As catinonas sintéticas e compostos semelhantes "*legal highs*" (por exemplo, os canabinóides sintéticos - K2, *Spice*) não são detectados pelos testes de drogas de rotina. Laboratórios selecionados identificaram com sucesso a catinona sintética e compostos utilizando cromatografia gasosa e espectrofotometria de massa, mas tais testes não estão rotineiramente disponíveis, e geralmente são

de nenhuma ajuda com o tratamento imediato de pacientes intoxicados. Assim, tais testes normalmente não são solicitados, exceto por razões médico-legais.

◦ **Laboratorial geral**

- Monitorar glicemia, eletrólitos, gasometria, CPK, função hepática e renal, enzimas cardíacas (suspeita de IAM), mioglobínúria (suspeita de rabdomiólise), ECG, exames de imagem se necessários.

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: agentes estimulantes como cocaína, anfetaminas, anticolinérgicos, alucinógenos, fenciclidina e álcool;
- Outras condições: choque séptico, emergências hipertensivas, IAM, angina, edema agudo de pulmão, hipoglicemia, insolação, síndrome de abstinência, mania, esquizofrenia, síndrome serotoninérgica, síndrome tireotóxica.

## Tratamento

▪ **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio; suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Correção de distúrbios eletrolíticos;
- Medidas de resfriamento corporal quando indicadas.

▪ **Descontaminação**

Realizar lavagem gástrica e posterior administração de carvão ativado apenas quando o paciente se apresenta precocemente e em ingestão de grandes doses.

▪ **Antídoto**

Não há.

▪ **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

▪ **Sintomáticos**

- Os benzodiazepínicos são os medicamentos de primeira linha para o controle da agitação, evitar o uso de haloperidol. A se-

dação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal;

- Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM;
- Para o controle das convulsões, sugere-se a utilização de benzodiazepínicos e, em casos refratários, fenobarbital;
- Os antipsicóticos não estão indicados para o tratamento da agitação pois podem baixar o limiar de convulsão, alterar a regulação da temperatura, causar distonia aguda e precipitar arritmias cardíacas;
- Em hipertensão arterial grave não responsiva à sedação com benzodiazepínicos, utilizar nitroprussiato;
- **Evitar antagonistas beta-adrenérgicos, especialmente quando há coingestão de cocaína.**

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína – Intoxicação aguda - F15.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína - uso nocivo para a saúde - F15.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína -síndrome de dependência - F15.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência – T43.6**

## Referências

EMERSON, T.S.; CISEK, J.E. Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. **Ann Emerg Med.** v.22, p.1897-1903, 1993.

HILL, S.L.; THOMAS, S.H. Clinical toxicology of newer recreational drugs. **Clin Toxicol (Phila).** v.49, p. 705-719, 2011.

JANG, D. H. Amphetamines. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1030-1041, 2015.

LÓPEZ-ARNAU, R.; et. al. An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new drug of abuse, methylone, a synthetic cathinone sold as "bath salts". **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v.45, p.64-72, 2013.

REGUNATH H.; et al. Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. **Hemodial Int.** s.1, p.47-49, 2012.

SPILLER, H.A.; et al. Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. **Clin Toxicol (Phila).** v. 49, p.499-505, 2011.

PROSSER JM, NELSON LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. **J Med Toxicol.** v. 8(1):p.33, 2012.

## DOB

### Visão Geral

O DOB ou 2,5-dimetoxi-4-bromo-anfetamina é um derivado anfetamínico que possui um átomo de bromo ligado à sua estrutura feniletilamina. Este elemento químico é o responsável por potencializar o efeito da droga e por aumentar o tempo de ação.

### Apresentação e formas de uso

- É denominada de “cápsula do vento” pela sua aparência comercial, constituída de uma cápsula transparente com capacidade para 500 mg contendo apenas de 1 a 1,5 mg da substância;
- Geralmente utilizada por inalação, mas é bem absorvida por via oral.



Figura 16 - DOB em cápsulas

Disponível em <http://www.denarc.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=52>.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Por ser uma feniletilamina, o DOB atua estimulando a liberação central e periférica de monoaminas biogênicas, principalmente noradrenalina, dopamina e serotonina, bloqueando a recaptação neuronal de monoaminas e inibindo a ação da monoaminoxidase;
- No DOB, a adição de bromo à molécula resulta em efeitos alucinógenos e serotoninérgicos mais potentes.

## Dose tóxica

Muito variável, dependendo da via e do tempo de uso. A ingestão aguda de 1 mg/Kg de dextroanfetamina ou a dose equivalente de outras anfetaminas deve ser considerada como potencialmente tóxica.

## Farmacocinética

Existem poucas informações sobre a farmacocinética destes agentes, mas as suas características parecem ser similares às anfetaminas tradicionais.

- **Absorção**
  - Bem absorvidas por via oral, intravenosa ou respiratória;
  - Pico de concentração plasmática: 1 a 3 horas.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 3 a 5 L/Kg;
  - Ligação Proteica: 20%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal;
  - Meia-vida: 7 a 14 horas.

## Manifestações Clínicas

- Semelhante às outras anfetaminas, com ênfase em processos alucinatórios;
- Síndrome adrenérgica prolongada, com ilusões, paranoia, taquicardia, hipertensão, hipertermia, diaforese, hiperreflexia, midríase, convulsões, coma;
- A probabilidade de induzir vasoconstrição é maior, quando em comparação com outras drogas do grupo das fenetilaminas;
- Devido a poder levar até 3 horas para o início de ação, pode levar o usuário a repetir o uso, o que pode levar a um quadro clínico mais grave;
- A tolerância se instala rapidamente;
- A síndrome de abstinência das anfetaminas se caracteriza por sinais e sintomas opostos aos induzidos pelo abuso, favorecendo o aparecimento de sono, fome intensa, exaustão e, às vezes, depressão.



## Diagnóstico

Como para as outras anfetaminas.

- **Clínico**

A suspeita deve ser feita em todo o paciente com sinais de síndrome adrenérgica e história de uso da droga.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Testes qualitativos em urina: Testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidrogas para triagem são rápidos e eficientes, podendo detectar anfetamina em poucos minutos;
    - Cromatografia de camada delgada (CCD) em urina.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar glicemia, eletrólitos, gasometria, CPK, função hepática e renal, enzimas cardíacas (suspeita de IAM), mioglobínúria (suspeita de rabdomiólise), ECG, exames de imagem se necessários.

## Diagnóstico Diferencial

- Outras intoxicações: Isoladas ou associadas por cocaína, anticolinérgicos, alucinógenos, fenciclidina, xantinas, álcool;
- Outras condições: Choque séptico, emergências hipertensivas, IAM, angina, EAP, hipoglicemia, insolação, síndrome de abstinência, mania, esquizofrenia, síndrome serotoninérgica, síndrome tireotóxica e trauma.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - Medidas de resfriamento corporal quando indicadas.

- **Descontaminação**

Não há indicação.



- **Antídoto**  
Não há.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
- **Sintomáticos**
  - Os benzodiazepínicos são os medicamentos de primeira linha para o controle da agitação. A sedação adequada pode evitar o desenvolvimento de rabdomiólise, hipertermia, hipertensão e convulsões. Nos casos graves, podem ser necessárias paralisia neuromuscular, intubação orotraqueal e medidas de resfriamento corporal;
  - Utilizar 10 mg de diazepam IV até o controle das manifestações; podem ser utilizadas doses cumulativas de até 100 mg. Na impossibilidade de obtenção de acesso venoso, pode-se utilizar midazolam IM;
  - Para o controle das convulsões, sugere-se a utilização de benzodiazepínicos e, em casos refratários, fenobarbital;
  - Os antipsicóticos não estão indicados para o tratamento da agitação pois podem baixar o limiar de convulsão, alterar a regulação da temperatura, causar distonia aguda e precipitar arritmias cardíacas;
  - Em hipertensão arterial grave não responsiva à sedação com benzodiazepínicos, utilizar nitroprussiato.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína – intoxicação aguda - F15.0;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína - uso nocivo para a saúde - F15.1;**
  - **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de outros estimulantes, inclusive a cafeína -síndrome de dependência - F15.2;**

- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por psicoestimulantes que potencialmente podem provocar dependência – T43.6**

## Referências

JANG, D. H. Amphetamines. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1030-1041, 2015.

ALBERTSON, T. E. Chapter 8. Amphetamines. In: Olson KR. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. Disponível em <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069822>. Acesso em: 04 de julho de 2015.

DELLIOU, D. Bromo-DMA: new hallucinogenic drug. **Med J Aust.**;v. 1, n.2, p.83, 1980.



# Intoxicação por medicamentos

# 5

## Ácido valproico

### Visão geral

Medicamento utilizado no tratamento da epilepsia, transtorno bipolar e na profilaxia da enxaqueca.

### Apresentações

#### Quadro 12 - Ácido Valproico

| NOME GENÉRICO               | NOME COMERCIAL | APRESENTAÇÃO                                                   | QUANTIDADE                         |
|-----------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Divalproato de sódio</b> | Depakote®      | Cápsulas gelatinosas: 125 mg.<br>Comprimidos: 250 mg e 500 mg. | 30 cápsulas.<br>20 comprimidos.    |
|                             | Depakote ER®   | Comprimidos revestidos de liberação entérica: 300 mg           | 6 e 30 comprimidos.                |
| <b>Valproato de sódio</b>   | Depakene®      | Comprimidos revestidos de liberação entérica: 300 mg, 500 mg.  | 25 comprimidos.<br>50 comprimidos. |
|                             | Valpakine®     | Drágeas: 200 mg e 500 mg.<br>Solução oral: 200 mg/mL.          | 40 drágeas.<br>40 mL.              |
| <b>Ácido valproico</b>      | Depakene®      | Comprimidos: 250 mg.                                           | 25 comprimidos.                    |
|                             |                | Xarope: 250 mg/5 mL                                            | 100 mL.                            |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Bloqueia canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes, estabilizando a membrana e inibindo a condutância responsável pelas crises epiléticas. Antagoniza neurorreceptores excitatórios de NMDA (N-metil-D-aspartato) e aumenta níveis de GABA (ácido gama-aminobutírico) no SNC, resultando em depressão da atividade neuronal.

Os efeitos tóxicos decorrem da potencialização dos efeitos farmacológicos e resultam em depressão do SNC. Ocorre, também, alteração no metabolismo lipídico pela depleção de L-carnitina, responsável pelo metabolismo dos ácidos graxos.

Hiperamonemia é outro efeito observado e seu mecanismo resulta da falta de coenzima A (CoA), necessária para a incorporação da amônia no ciclo de uréia.

## Dose tóxica

- Intoxicação leve: > 200mg/Kg, depressão do SNC;
- Intoxicação moderada: > 400 mg/Kg, efeitos em múltiplos órgãos;
- Intoxicação grave: > 750 mg/Kg, potencialmente letal.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Bem absorvido por via oral;
  - Biodisponibilidade de 80-90%;
  - Pico de concentração plasmática: 6 h, exceto para preparações de liberação entérica ou prolongada, quando pode ser retardado por até 24 h.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,1-0,5 L/Kg;
  - Ligação proteica: 90% em níveis terapêuticos. Este valor cai para 35% quando os níveis de ácido valproico ultrapassam 300 mg/mL.
- **Metabolismo**  
Hepático.

- **Eliminação**

- Renal: 70 a 80%, 30 a 50% sob a forma de glicuronídeos conjugados e menos que 3% não modificados;
- Meia-vida: 5 a 20 horas; na overdose pode se prolongar para até 30 horas.

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**

Letargia, sedação, vômitos e taquicardia.

- **Intoxicação grave**

- Depressão do SNC, coma, pupilas podem estar mióticas, hipotensão, taquicardia, prolongamento de QT no ECG e depressão respiratória. Alterações menos comuns: pancreatite, insuficiência hepática e renal. Encefalopatia por hiperamonemia pode ocorrer após overdose ou uso terapêutico; é caracterizada por deterioração do estado mental (letargia, confusão, coma, níveis séricos elevados de amônia); podem também ocorrer alterações metabólicas tais como: hipernatremia, hipercalcemia e acidose metabólica com aumento do *anion gap*;
- Depressão da medula óssea: pode ocorrer após 3 a 5 dias de intoxicações graves.

## Diagnóstico

- **Clínico**

História de exposição associada a achados de depressão do SNC e distúrbios metabólicos.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Solicitar nível sérico de ácido valproico e repetir a cada 4 a 6 horas:
  - \* Níveis maiores que 450 mg/L estão associados a letargia e sedação;
  - \* Níveis maiores que 850 mg/L estão associados a coma, insuficiência respiratória e alterações metabólicas.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar ritmo cardíaco (ECGs), função renal e hepática, gasometria e amônia;

- Hemograma, eletrólitos, ácido lático, bilirrubinas, glicose;
- Pode haver falsa elevação de cetonas na urina.

## Diagnóstico Diferencial

### ▪ Outras intoxicações

Por opioides, sedativo-hipnóticos, anticonvulsivantes, drogas hepatotóxicas.

### ▪ Outras condições

Hipoglicemia, infecções, distúrbios metabólicos, AVC ou outras causas de encefalopatia

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Correção de alterações eletrolíticas.

### ▪ Descontaminação

Lavagem gástrica + carvão ativado devem ser realizados precocemente, até 2 horas da exposição.

### ▪ Antídoto

- Não há antídoto específico, mas podem ser usadas duas medicações em casos selecionados:
  - **Naloxona:** apesar de ser questionável a sua eficácia, pode ser utilizada a dose de 0,8 a 2 mg IV para a reversão da depressão do SNC em casos graves. Não usar em dependentes de opioides pelo risco do desencadeamento de crise de abstinência. Sugestão de administração: iniciar com 0,04 mg IV e repetir com doses progressivamente mais altas após alguns minutos até a melhora do nível de consciência. Se não houver resposta após dose total de 10 mg, suspender a administração;
  - **L-carnitina:** indicação em situações de coma, hepatotoxicidade, hiperamonemia ou níveis séricos de ácido valproico acima de 450 mg/mL. Sugestão de administração: 100 mg/Kg IV em 30 minutos (máx.: 6 g), seguido por 15 mg/Kg IV a cada 4 horas até melhora clínica.



- **Medidas de eliminação**

- Carvão ativado em dose múltipla: administrar a cada 4 horas nos pacientes com ingestão de formulações de liberação prolongada ou quando os níveis séricos de ácido valproico permanecem em constante elevação apesar do tratamento. Associar catárticos pela sonda nasogástrica a cada duas doses de carvão;
- Hemodiálise: reservada para os casos graves resistentes às medidas de suporte, especialmente quando há alterações metabólicas e níveis séricos de ácido valproico superiores a 1000 mg/L. Apesar de haver alta ligação a proteínas plasmáticas, o ácido valproico é saturado em altas concentrações; desta forma, ocorre maior porção livre da droga no plasma, sendo a hemodiálise um recurso eficaz para o tratamento.

- **Sintomáticos**

- Convulsão: administrar benzodiazepínicos;
- Hipotensão: tratar com hidratação e drogas vasoativas, se necessário.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por outras drogas antiepilépticas e sedativos - T42.6**

## Referências

DOYON, S. Antiepileptics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.645-656, 2015.

KEARNEY, T. E. Ácido Valproico. In: OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre: AMGH; p. 71- 74, 2014.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Valproic Acid. In: **Poisindex® System**. Disponível em:<http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 24 mai. 2016.

## Anti-inflamatório não esteroides (AINEs)

### Visão geral

- AINEs constituem-se em um grupo de medicamentos que têm propriedades farmacológicas similares e são utilizados para controle da dor e de processos inflamatórios;
- A intoxicação pela maioria destes medicamentos produzem usualmente alterações gastro-intestinais leves;
- Uma toxicidade maior pode ser esperada após overdose com algumas substâncias como: fenilbutazona, ácido mefenâmico e piroxicam.

### Apresentações

- Existem inúmeros medicamentos neste grupo com apresentações tanto por via oral (líquidos, comprimidos) quanto por via dérmica (gel, spray) e por via injetável;
- Estão citados no quadro 13 apenas alguns dos medicamentos mais utilizados, juntamente com seus nomes comerciais.

Quadro 13 - AINEs mais comuns

| NOME GENÉRICO                 | NOME COMERCIAL       | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ácido acetilsalicílico</b> | A.A.S.®, Aspirina®   | Comprimidos: 100 mg, em embalagens com 30, 120 ou 200 comprimidos.<br>Comprimidos: 500 mg, em embalagens de 20, 24, 96, 100, 160, 200 ou 240.                                                                                                                                                  |
| <b>Ácido Mefenâmico</b>       | Postan®              | Comprimidos: 500 mg, em embalagens com 24 comprimidos.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Celecoxib</b>              | Celebra®             | Cápsulas: 100 mg, em embalagens com 20 comprimidos.<br>Cápsulas: 200 mg, em embalagens com 04, 10, 15 ou 30 cápsulas.                                                                                                                                                                          |
| <b>Cetoralaco</b>             | Toragesic®           | Comprimidos sublinguais: 10 mg, em embalagens com 10 comprimidos.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Diclofenaco</b>            | Cataflan®            | Comprimidos dispersíveis: 50 mg, em embalagens com 20 comprimidos.<br>Drágeas: 50 mg, em embalagens com 10 ou 20 drágeas.<br>Suspensão oral: 2 mg/mL, em frascos com 120 mL.<br>Suspensão oral (gotas): 15 mg/mL, em frasco com 20 mL.                                                         |
| <b>Etoricoxib</b>             | Arcoxia®             | Comprimidos revestidos: 60 mg e 90 mg, em embalagens com 7 ou 14 comprimidos.<br>Comprimidos revestidos: 120 mg, em embalagens com 4 comprimidos.                                                                                                                                              |
| <b>Fenilbutazona</b>          | Butazona Cálcica®    | Drágeas: 200 mg, em embalagens com 10 ou 100 drágeas.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ibuprofeno</b>             | Alivium®             | Comprimidos revestidos: 600 mg, em embalagens com 2, 4 ou 10 comprimidos.<br>Suspensão oral: 30 mg/mL, em frascos contendo seringas dosadoras com 50 mL ou 100 mL.<br>Suspensão oral gotas: 50 mg/mL, em frascos com 30 mL.<br>Suspensão oral gotas: 100 mg/mL, em frascos com 10 mL ou 20 mL. |
| <b>Indometacina</b>           | Indocid®             | Cápsulas: 25 mg ou 50 mg, em embalagens com 30 cápsulas.<br>Supositórios: 100 mg, em embalagens com 10 supositórios.<br>Colírio: 10 mg/mL, em frascos de vidro com conta-gotas contendo 5 mL.                                                                                                  |
| <b>Naproxeno</b>              | Vimovo®<br>Naprozin® | Comprimidos: 500 mg em associação com esomeprazol 20 mg, em embalagens com 4, 10, 20, 30 ou 60 comprimidos.<br><br>Comprimidos: 250 mg, em embalagens com 10, 15, 30 e 45 comprimidos. 500 mg, em embalagens com 10, 20, 30 e 45 comprimidos.                                                  |
| <b>Piroxicam</b>              | Feldene®             | Cápsulas: 20 mg, em embalagens com 10 ou 15 cápsulas.<br>Comprimidos solúveis: 20 mg, em embalagens com 10 comprimidos.<br>Solução injetável: 20mg/mL, em embalagens contendo 2 ampolas de 2 mL.<br>Comprimido de dissolução instantânea: 20 mg, em embalagens contendo 10 comprimidos.        |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Os AINEs produzem seus efeitos farmacológicos e a maioria de seus efeitos tóxicos pela inibição da enzima ciclo-oxigenase (iso-enzimas COX-1 e COX-2), levando a uma redução na produção de prostaglandinas e consequente redução da dor e do processo inflamatório. Devido às prostaglandinas estarem envolvidas também na manutenção da integridade da mucosa gástrica e na regulação da circulação renal, sua redução tanto nas intoxicações agudas como nas crônicas pode causar danos nestes órgãos;
- Uma nova geração de AINEs, conhecidos como inibidores seletivos da COX-2, não inibem em doses terapêuticas a COX-1; desta forma a probabilidade de sangramento gastro-intestinal é menor com o uso desta classe de drogas. Entretanto, esta classe tem sido relacionada a um aumento de eventos cardiovasculares, como risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial. Esses agentes não bloqueiam a formação de Tromboxano-A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), nem exercem ação antiplaquetária, devido à inibição mínima da COX-1, porém reduzem a produção de prostaciclina 1 dependente de COX-2, que tem ação vasodilatadora e cardioprotetora. Este desvio do balanço entre os prostanoides produzidos parece favorecer a trombose

## Dose tóxica

Geralmente ocorre após ingestão de 5 a 10 vezes a dose terapêutica.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - São geralmente bem absorvidos por via oral.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição (Vd): É relativamente pequeno (0,15 l/Kg para o ibuprofeno). Mas há exceções: o celecoxibe possui um Vd de 40 l/Kg. Ligação com proteínas plasmáticas: A maioria tem alta ligação com proteínas plasmáticas.
- **Metabolismo**
  - Hepático.

- **Eliminação**
  - Renal.
  - Meia-vida: Variável.

**Quadro 14** - Farmacocinética de alguns medicamentos

| SUBSTÂNCIA                    | DOSE MÁXIMA DIÁRIA (MG)           | LIGAÇÃO À PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%) | EXCREÇÃO URINÁRIA (%) | ½ VIDA PLASMÁTICA (HORAS)                                | TEMPO PARA A CONCENTRAÇÃO MÁXIMA (TMAX) (HORAS) | OBSERVAÇÕES                                                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ácido acetilsalicílico</b> | 3000-4000 fracionadas 4 x dia     | 50-70                               | 100                   | Doses anti-inflamatórias = 12 h<br>Intoxicação: até 20 h | < 1                                             |                                                                               |
| <b>Diclofenaco</b>            | 400                               | > 99                                | < 1                   | 1-2                                                      |                                                 |                                                                               |
| <b>Ibuprofeno</b>             | 3200                              | > 99                                | 1                     | 2,0                                                      | 1-2                                             | Overdose pode levar à coma, IRA, acidose metabólica e depressão respiratória. |
| <b>Indometacina</b>           | 200                               | 99                                  | 16                    | 2,6-11,2                                                 | 2                                               |                                                                               |
| <b>Cetoprofeno</b>            | 300                               | 99                                  | < 1                   | 1,5-4,0                                                  | 0,5-2                                           | Overdose pode levar à coma, depressão respiratória e convulsão                |
| <b>Cetoralaco</b>             | 40 - VO<br>60-120 - IV            | > 99                                | 58                    | 4-10                                                     | 0,5-1                                           | Overdose apresenta alto risco de IRA                                          |
| <b>Ácido mefenâmico</b>       | 1000                              | > 99                                | < 6                   | 2-4                                                      | 2-4                                             | Overdose pode levar a espasmos e convulsões                                   |
| <b>Naproxeno</b>              | 1500                              | > 99                                | < 1                   | 13                                                       | 1-4                                             |                                                                               |
| <b>Fenilbutazona</b>          | 600                               | 98                                  | 1-3                   | +/- 70                                                   | 2                                               | Overdose pode levar à convulsão e acidose                                     |
| <b>Piroxicam</b>              |                                   | 99                                  | 4-10                  | 50                                                       | 45-50                                           | Overdose pode levar a convulsão e coma                                        |
| <b>Sulindaco</b>              | 400                               | > 94                                | < 1                   | 11-19                                                    | 2                                               | Apresenta recirculação entero-hepática.                                       |
| <b>Tenoxicam</b>              |                                   | > 98                                | < 1                   | 60-75                                                    | 1-6                                             |                                                                               |
| <b>Meloxicam</b>              | 15                                |                                     |                       | 15-20                                                    |                                                 |                                                                               |
| <b>Celecoxib</b>              | Adultos: 400<br>Crianças: 100-200 | 97                                  | < 1                   | 8-12                                                     | 3                                               |                                                                               |
| <b>Etoricoxib</b>             | 90                                | 92                                  | 70                    | 22                                                       | 1-1,5                                           |                                                                               |

| SUBSTÂNCIA | DOSE MÁXIMA DIÁRIA (MG)             | LIGAÇÃO À PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%) | EXCREÇÃO URINÁRIA (%) | ½ VIDA PLASMÁTICA (HORAS) | TEMPO PARA A CONCENTRAÇÃO MÁXIMA (TMAX) (HORAS) | OBSERVAÇÕES                             |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Sulindaco  | 400                                 | > 94                                | < 1                   | 11-19                     | 2                                               | Apresenta recirculação entero-hepática. |
| Tenoxicam  | 15                                  | > 98                                | < 1                   | 60-75                     | 1-6                                             |                                         |
| Meloxicam  |                                     |                                     |                       | 15-20                     |                                                 |                                         |
| Celecoxib  | Adultos:400<br>Crianças:<br>100-200 | 97                                  | < 1                   | 8-12                      | 3                                               |                                         |
| Etoricoxib | 90                                  | 92                                  | 70                    | 22                        | 1-1,5                                           |                                         |

## Manifestações Clínicas

- As intoxicações agudas por AINEs são frequentes, porém casos graves são raros;
- O uso crônico e/ou inadequado pode trazer maiores prejuízos tais como: alterações gastrintestinais, renais e cardiovasculares;
- **Intoxicação leve**
  - De modo geral, os pacientes são assintomáticos ou apresentam um quadro gastro-intestinal leve, com náuseas, vômitos, dor ou desconforto abdominal;
  - Ocasionalmente podem apresentar sonolência, cefaleia, letargia, ataxia, nistagmo, tinitus e desorientação;
  - Pode ocorrer também prolongamento do tempo de sangramento por inibição do tromboxano, podendo durar de 1 dia a 2 semanas dependendo da meia vida do medicamento;
  - Leve alteração das transaminases também pode ser encontrada;
  - Convulsões – são incomuns (< 2%) e auto-limitadas, exceção feita nas intoxicações pelo ácido mefenâmico e fenilbutazona;
  - Insuficiência Renal Aguda (IRA) – São incomuns na intoxicação aguda, porém pode ocorrer com alguns medicamentos como ácido mefenâmico, diclofenaco, naproxen, piroxicam, fenpropeno, ibuprofeno, etc. Geralmente ocorre em pacientes de risco

com alguma comorbidade como: desidratação, hepatopatias, cardiopatias, lesões renais prévias;

- Estas alterações são normalmente reversíveis e se resolvem em alguns dias.

- **Intoxicação grave**

- Ocorre geralmente com doses tóxicas de fenilbutazona, ácido mefenâmico, piroxicam, ibuprofeno, ou com o uso de doses muito altas de qualquer um dos AINEs;
- Pode ocorrer hipoprotrombinemia, acidose metabólica, disfunção hepática, convulsões, coma e alterações cardiovasculares.

## Diagnóstico

- **Clínico**

- Baseado na história de exposição a AINEs e no exame físico.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- O nível sérico geralmente não está disponível com a rapidez necessária e não contribui para o manejo clínico. Exceto para a salicilemia.

- **Laboratorial geral**

- Glicose, eletrólitos, gasometria e pH, alcoolemia, funções hepática e renal, TP/AP, urina I.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Intoxicações que levem a alterações do sistema digestivo, renal ou neurológico.

- **Outras condições**

Dispepsias, sepse, hemorragia digestiva, síndrome convulsiva, etc.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;



- Monitorizar sinais vitais;
- Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames de rotina e toxicológicos;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Lavagem gástrica e carvão ativado não têm indicação de rotina, no entanto devem ser considerados para pacientes com ingestão de dose maciça ou uso de preparações de liberação prolongada.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Em intoxicações graves, diálise não é indicada pela alta ligação proteica.

- **Sintomáticos**

- Em intoxicações leves protetores de mucosa são suficientes;
- Tratar convulsões utilizando diazepam e hipotensão com hidratação e uso de drogas vasoativas;
- Doses repetidas de colestiraminas foram relatadas como sendo eficazes no tratamento da intoxicação por meloxicam e piroxicam;
- Criança com ingestão dose menor que 100 mg/Kg de ibuprofeno, pode ser observada em casa, mas aquela que ingeriu dose maior que 400 mg/Kg está em alto risco de toxicidade e requer internação hospitalar, descontaminação gastro intestinal com lavagem gástrica e carvão ativado.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE de acordo com o agente responsável pela intoxicação:
- **Intoxicação por salicilatos - T39.0**
  - **Intoxicação por outros anti-inflamatórios não esteroides - T39.3**

## Referências

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arq Bras Cardiol**, v. 9, n.4, p.556-563, 2010.

CHANDRASEKHRAN, N.V, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proc Natl Acad Sci**, v. 99:p.13926-13931, 2002.

HOLUBEK, W. J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.484-491, 2015.

TAI, W.W. Chapter 117. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&ionid=42069931>. Acesso em: 14 dez. 2015.

## Antagonistas de canais de cálcio

### Visão geral

Os antagonistas de canal de cálcio (ACC) são fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e arritmias cardíacas.

### Apresentações

**Quadro 15** - Apresentações dos Antagonistas de canais de cálcio.

| NOME GENÉRICO        | NOME COMERCIAL                                                                                        | GERAÇÃO    | APRESENTAÇÃO                                                                                                |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verapamil</b>     | Dilacoron®, Dilacoron AP®, Dilacoron Retard®.                                                         | 1ª geração | Comprimidos: 80mg, 120mg (retard), 240mg (retard).                                                          |
| <b>Diltiazem</b>     | Cardizem CD®, Cardizem SR®, Diltizem®, Diltizem AP®, Balcor®, Balcor Retard®.                         | 1ª geração | Cápsulas gelatinosas: 90mg e 120 mg (liberação controlada por 12h).<br>Comprimidos revestidos: 30mg e 60mg. |
| <b>Nifedipino</b>    | Adalat Oros®, Adalat Cápsulas®, Adalat Retard®, Cardalin®, Cardalin Retard®, Oxcord®, Oxcord Retard®. | 2ª geração | Comprimidos: 10mg, 20 mg (retard), oros 30mg, oros 60mg.                                                    |
| <b>Felodipino</b>    | Atacand®Comb (em associação com candesartana cilexetila), Splendil®.                                  | 2ª geração | Comprimidos: 2,5; 5 e 10 mg de liberação prolongada.                                                        |
| <b>Anlodipino</b>    | Diovan®, Norvasc®, Pressat®, Tensodin®.                                                               | 3ª geração | Comprimidos: 5 mg, 10 mg.                                                                                   |
| <b>Lercanidipino</b> | Zanidip®.                                                                                             | 3ª geração | Comprimidos: 10 mg.                                                                                         |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Em virtude da diferença dos efeitos farmacodinâmicos dos vários ACC, os efeitos adversos potenciais são específicos de cada agente;
- Bloqueiam seletivamente os canais de cálcio dependentes de voltagem tipo I, impedindo o influxo de íons cálcio nas células do músculo liso vascular e nas células miocárdicas, levando à redução da

pressão arterial e diminuição do débito cardíaco. Doses maiores que as terapêuticas resultarão na potencialização destes efeitos;

- Os ACC de 1ª geração têm efeito breve devido a meia-vida curta e *clearance* elevado.
  - O verapamil e o diltiazem provocam primariamente efeito inotrópico e cronotrópico negativo e retardo na condução atrio-ventricular, enquanto o nifedipino atua mais intensamente como vasodilatador, o que pode produzir taquicardia reflexa.
- A segunda geração dos ACC pode ser dividida em duas subclasses:
  - II-a: composta por nifedipino, nicardipino, verapamil e diltiazem em formulações de liberação prolongada (SR);
  - II-b compreende as novas dihidropiridinas tais como nisoldipino, nitrendipino e manidipino. Estas apresentam uma maior seletividade vascular e menor efeito inotrópico e cronotrópico negativo.
- Atualmente, há os ACC de 3ª geração, anlodipino e lercanidipino, onde a biodisponibilidade é elevada, a meia-vida é longa e a afinidade pelos canais de cálcio é alta. Estes apresentam início e término de ação lentos, o que evita a atividade simpática reflexa e o fenômeno da retirada.

## Dose tóxica

- Depende do tipo de ACC e de sua formulação (liberação imediata ou liberação prolongada);
- Em adultos, o verapamil de liberação imediata em dose > 120 mg e o de liberação lenta em dose > 480 mg, já pode ser tóxico;
- Em crianças, o verapamil de liberação imediata em dose > 2,5 mg/kg já apresenta toxicidade;
- Para o anlodipino, não há dose tóxica estabelecida, mas há relato de toxicidade em adultos que ingeriram dose > 10 mg e em crianças com ingestão de dose > 0,3mg/kg. A menor dose fatal relatada de anlodipino foi 100mg.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Todos são bem absorvidos no trato gastrointestinal (> 90%);
  - Possuem baixa biodisponibilidade devido ao importante metabolismo de 1ª passagem pelo fígado, exceto os de liberação lenta e os de 3ª geração;

- ° Pico plasmático: é de 1h (nifedipino), 3h (verapamil, diltiazem, etc.) e de 7h (anlodipino).

- **Distribuição**

Todos têm elevado grau de ligação proteica ((80-99%)).

- **Metabolismo**

Hepático. Poucos metabólitos ativos (verapamil, diltiazem).

- **Eliminação**

- ° Urinária;
- ° Em baixas doses apresentam cinética de eliminação de primeira ordem e em doses elevadas, cinética de eliminação de ordem zero;
- ° Meia-vida: Varia de 6h (verapamil, diltiazem, nifedipino) a 40h (anlodipino);
- ° Duração da ação: Varia de 10h (verapamil) a >24h (anlodipino).

## Manifestações Clínicas

- O quadro clínico característico das intoxicações pelos ACC é a presença de hipotensão e bradicardia, resultantes da diminuição da contratilidade miocárdica e da vasodilatação periférica;
- A hipotensão é o achado clínico mais importante na intoxicação aguda e também o que oferece maior risco de vida ao paciente. Além da hipotensão podem ser observados outros sintomas como fadiga e tontura, os quais refletem o grau de comprometimento cardiovascular e de hipoperfusão, particularmente no SNC. Alterações mentais na ausência de hipotensão devem levar o clínico a pensar em outras causas de intoxicação;
- Outros achados em intoxicações mais graves incluem convulsões, coma, edema agudo de pulmão e morte;
- Pacientes que são atendidos logo após a ingestão e estão assintomáticos, podem evoluir rapidamente para choque cardiogênico grave;
- Pacientes idosos e com patologias cardiovasculares subjacentes, como insuficiência cardíaca congestiva, são mais sensíveis, podendo desenvolver hipotensão mesmo em doses terapêuticas.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Sempre suspeitar de intoxicação por ACC quando um paciente se apresenta com hipotensão e bradicardia, particularmente com parada sinusal ou bloqueio AV, na ausência de prolongamento QRS e, com hiperglicemia associada.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Cromatografia em camada delgada pode ser de ajuda no diagnóstico da substância envolvida.
  - **Laboratorial geral**
    - No eletrocardiograma observa-se QRS alargado, bloqueio atrioventricular de vários níveis, isquemia e até assistolia;
    - A gasometria mostra graus variados de acidose metabólica com elevação do lactato;
    - O Raio-x de tórax mostra geralmente aumento da área cardíaca e congestão pulmonar;
    - Glicose, eletrólitos, funções hepática e renal.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Deverá incluir betabloqueadores e outros fármacos simpato-líticos.
- **Outras condições**
  - Devem ser consideradas as inúmeras causas de instabilidade hemodinâmica decorrente de hipotensão arterial severa, arritmia e bloqueio atrioventricular avançado.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames laboratoriais e toxicológicos;
  - Hidratação adequada.



- **Descontaminação**
  - Lavagem gástrica e carvão ativado preferencialmente na 1ª hora pós ingestão. Caso haja ingestão de dose maciça ou de uma preparação de liberação prolongada, considerar o uso de carvão ativado em doses múltiplas.
- **Antídoto**
  - Casos graves
    - Adultos: administrar 20 mL de gliconato de cálcio a 10 % diluídos em 100 mL de SF 0,9% IV em 5 minutos, podendo ser repetido 3 a 4 vezes. Pode-se utilizar alternativamente uma solução de gliconato de cálcio a 10%: 0,6 a 1,2 ml/kg/h IV;
    - Crianças: administrar 0,2-0,3 mL/Kg de gliconato de cálcio a 10% em 30 mL de SF 0,9% IV em 5 minutos. Repetir se necessário até um total de 6 mL em 1 hora.
  - Casos refratários
    - Glucagon (1amp=1mL=1mg): fazer 5mg IV podendo repetir 1 vez e, se boa resposta, infusão contínua de 1 a 5 mg/hora.
    - Uma outra opção é a uso de emulsão lipídica intravenosa. Ver capítulo 3 para detalhes.
- **Medidas de eliminação**
  - Não estão indicadas, exceto na ingestão de apresentações de liberação prolongadas, onde o carvão ativado é utilizado em doses múltiplas.
- **Sintomáticos**
  - Atropina (1 a 2 ampolas IV a cada 3 minutos, até 16 ampolas podem ser necessárias);
  - Solução polarizante (10 unidades insulina regular em 50 g de glicose: SG 50% 100 mL ou SG 10% 500 mL, IV 4/4h);
  - Marca-passo externo é utilizado quando as medidas farmacológicas são insuficientes.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio - T46.1.**



## Referências

JANG, D.H.; DEROOS, F.J. Calcium channel blockers. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.484-491, 2015.

MUSCARÁ, M.N; RIBEIRO, W. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Rev Bras Hipertens**. v. 8 n.1, 2001.

TOMASZEWSKI, C.A., BENOWITZ, N.L. Chapter 40. Calcium Channel Antagonists . In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069854>. Acesso em: 24 fev. 2016.

## Anticolinérgicos

### Visão geral

Agentes anticolinérgicos englobam uma série de substâncias, incluindo medicamentos, plantas e cogumelos. Os medicamentos mais comuns são os anti-histamínicos, antipsicóticos, antiespasmódicos, relaxantes musculares e antidepressivos tricíclicos. As plantas com ação anticolinérgica incluem a trombetaireira (*Datura stramonium*), a saia-branca (*Datura suaveolens*) e a beladona (*Atropa beladonna*); dentre os cogumelos, destacam-se os do gênero *Amanita*, como a *Amanita muscaria tyndrum*.

### Apresentações

**Quadro 16** - Apresentações dos Anticolinérgicos

| NOME GENÉRICO                       | NOME COMERCIAL                         | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sulfato de atropina</b>          | Atropina, Sulfato de atropina.         | Solução injetável: 0,25 mg/mL; 0,5 mg/mL em ampolas de 1 mL.<br>Colírio: 1 e 5%.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Biperideno</b>                   | Akineton®, Akineton Retard®, Cinetol®. | Comprimidos: 2 mg, 4 mg.<br>Solução injetável: 5mg/mL – ampolas de 1 mL.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Brometo de ipratrópio</b>        | Atrovent®.                             | Solução a 0,025% para inalação, frasco com 20 mL.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Butilbrometo de escopolamina</b> | Buscopan®, Buscopan Composto®.         | Comprimidos: 10 mg.<br>Solução oral: 6,7 mg/mL (Butilbrometo de escopolamina) – frasco com 20 mL.<br>Solução injetável: 20 mg/mL (Butilbrometo de escopolamina) frasco com 1 mL.<br>Solução injetável: 04 mg/mL (Butilbrometo de escopolamina) frasco com 05 mL (em associação).<br>Supositório: 10 mg (puro ou em associação). |
| <b>Cloridrato de triexifenidil</b>  | Artane®.                               | Comprimidos: 2 mg, 5 mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Antagonizam os efeitos da acetilcolina por competição em receptores muscarínicos periféricos e centrais. As glândulas exócrinas e

os músculos lisos são frequentemente afetados. A inibição da atividade colinérgica muscarínica no coração leva à taquicardia.

## Dose tóxica

- Variável.
  - A dose potencialmente letal da atropina é de 10 mg em adultos;
  - A ingestão de 30 a 50 sementes de trombeteira causa intoxicação significativa.

## Farmacocinética

**Quadro 17** - Farmacocinética dos Anticolinérgicos

|                     | ATROPINA                                 | BIPERIDENO                                                        | BROMETO DE IPRATRÓPIO                                     | ESCOPOLAMINA                                               | TRIXIFENIDIL                                                   |
|---------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Absorção</b>     | Pico de concentração plasmática: 30 min. | Pico de concentração plasmática: 1h e 30m.                        | Pico de concentração plasmática: em poucos minutos.       | Pico de concentração plasmática: em 2 h.                   | Pico de concentração plasmática: 1 h e 15 min.                 |
| <b>Distribuição</b> | Volume de distribuição: 1-6 L/Kg.        | Volume de distribuição: 24 L/Kg. Ligação Proteica: 95%.           | Volume de distribuição: 4,6 L/Kg. Ligação Proteica: 0-9%. | Volume de distribuição: 1,76 L/Kg. Ligação Proteica: 4,4%. | Volume de distribuição: não disponível. Ligação Proteica: 40%. |
| <b>Metabolismo</b>  | Metabolismo: hepático.                   | Não é totalmente conhecido, envolvendo processos de hidroxilação. | Hepático.                                                 | Hepático.                                                  | Não disponível.                                                |
| <b>Eliminação</b>   | Eliminação: renal. Meia-vida: 2-3 h.     | Renal e fecal. Meia-vida: 20 h.                                   | Renal e fecal. Meia-vida: 1,6 h.                          | Renal e fecal. Meia-vida: 9 h.                             | Renal. Meia-vida: 3,7 h.                                       |

## Manifestações clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**
  - Sonolência, midríase, rash cutâneo, febre, boca seca, taquicardia, náuseas, vômitos, leve aumento da pressão arterial. Em intoxicações moderadas, podem ocorrer agitação, confusão mental e alucinações.

- **Intoxicação grave**
  - Delírio, psicose, alucinações, convulsões, hipertermia e coma. Em alguns casos, pode ocorrer insuficiência renal consequente à rabdomiólise pela agitação prolongada, convulsões e coma.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - A detecção qualitativa pode ser realizada nos casos em que exista dúvida quanto à exposição (CCD).
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar ritmo cardíaco (ECG seriado), eletrólitos, CPK, função renal, gasometria e glicemia.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Agentes simpatomiméticos (cocaína, anfetaminas, *ecstasy*), síndrome serotoninérgica, salicilatos.
- **Outras condições**

Distúrbios orgânicos (sepse, meningite).

## Tratamento

O tratamento é primariamente de suporte. O paciente deve ser protegido de lesões auto-provocadas. Para isto, pode ser necessário restrição física e/ou farmacológica.

- **Medidas de suporte**
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Iniciar monitorização eletrocardiográfica no caso de arritmias;
  - Manter acesso venoso calibroso e colher amostras biológicas para exames de rotina e toxicológicos;
  - Administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Hidratação adequada;
  - Avaliação do estado mental e neurológico.

- **Descontaminação**

- A lavagem gástrica não é necessária nas pequenas ingestas;
- Pela diminuição da motilidade gastrointestinal a descontaminação pode ser realizada em pacientes que chegam mais tardiamente.

- **Antídoto**

- Fisostigmina: antídoto específico para intoxicações por anticolinérgicos, age tanto nos sintomas centrais quanto nos periféricos. É utilizada na dose de 1 a 2 mg (0.5 mg em crianças) por via IV em 2 a 5 minutos, esta dose pode ser repetida após 40 minutos se necessário. Não disponível no Brasil; apresentação nos EUA - ampolas de 2 mL com 1 mg/mL. Tem indicação nas seguintes situações:
  - Evidência clínica de síndrome anticolinérgica central e periférica, com agitação grave ou comportamento psicótico não responsivo a outros tratamentos, desde que preencha os requisitos abaixo:
    - \* Ausência de história de convulsões e ECG normal, especialmente intervalo QRS;
    - \* Ausência de história de co-ingestão de antidepressivos tricíclicos ou outros fármacos que retardem a condução átrio-ventricular;
    - \* Disponibilidade para monitorização cardíoro-respiratória e equipamento para ressuscitação no local.

- **Medidas de eliminação**

Não indicadas.

- **Sintomáticos**

- Agitação/delirium: benzodiazepínicos.
  - Adultos: diazepam: 5 a 10 mg IV em 1 a 3 minutos. Repetir a mesma dose se necessário até a dose máxima total de 30 mg;
  - Crianças: 0,25 a 0,4 mg/kg até a dose total máxima de 5 mg em crianças até 5 anos e 10mg em crianças acima de 5 anos de idade.
- Convulsões: benzodiazepínicos e, em casos refratários, barbitúricos;
- Hipertermia: medidas de resfriamento corporal e benzodiazepínicos para controle da agitação.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Intoxicação por outros parassimpáticos (anticolinérgicos e antimuscarínicos) e espasmolíticos não classificados em outra parte – T 44.3.**

## Referências

HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2015, 1882p.

MANNING, B.H. Chapter 13. Anticholinergics. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=42069827>. Acesso em: 05 mar. 2015.

## Antidepressivos ISRS

### Visão geral

Medicamentos utilizados no tratamento da depressão, de outros transtornos psiquiátricos tais como síndrome do pânico, fobias e transtorno obsessivo-compulsivo, e de transtornos alimentares, incluindo anorexia, bulimia e obesidade.

### Apresentações

**Quadro 18** - Apresentação dos Antidepressivos ISRS

| NOME GENÉRICO       | NOME COMERCIAL                                                                                                                                                                                                             | APRESENTAÇÃO                                                                                                         |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fluoxetina</b>   | Prozac®, Daforin®, Deprax®, Depress®, Digassim, Eufor 20®, Fluctin®, Fludac®, Fontex®, Foxetin®, Fluxene®, Lovan®, Neo Fluxetin®, Nortec®, Prozen®, Psiquial®, Prodep®, Psipac®, Sarafem®, Selectus®, Symbyax®, Verotina®. | Solução Oral: 20 mg/mL<br>Comprimido: 10 mg; 20 mg<br>Cápsula de liberação controlada: 90 mg<br><br>Colírio: 1 e 5%. |
| <b>Paroxetina</b>   | Aropax®, Pondera®, Moratus®.                                                                                                                                                                                               | Comprimido: 10mg; 12,5 mg; 15 mg; 20 mg; 25 mg; 30 mg                                                                |
| <b>Sertralina</b>   | Zoloft®, Tolrest®, Serenata, Assert, Sercerin, Novativ                                                                                                                                                                     | Comprimido: 25mg; 50 mg; 100 mg                                                                                      |
| <b>Citalopram</b>   | Cipramil, Cittá, Procimax®.                                                                                                                                                                                                | Comprimido: 20 mg; 40 mg                                                                                             |
| <b>Escitalopram</b> | Lexapro®, Exodus®, Orap®, Reconter®, Escilex®.                                                                                                                                                                             | Solução Oral: 20 mg/mL<br>Comprimido: 10 mg; 15 mg; 20 mg                                                            |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Inibem a recaptação de serotonina em sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico e plaquetas, estimulando os receptores serotoninérgicos;
- Quando comparados aos antidepressivos tricíclicos, são menos efetivos em bloquear a recaptação de noradrenalina e antagonizar receptores muscarínicos, histaminérgicos e adrenérgicos;



- Podem causar depressão do SNC e síndrome serotoninérgica quando usados em conjunto ou com outras substâncias que aumentam o nível de serotonina, como por exemplo: outros antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase, tricíclicos, duais e atípicos), anfetaminas, sibutramina, *ecstasy*, cocaína, crack, LSD, opiídeos.

## Dose tóxica

Geralmente apresentam alto índice terapêutico; doses acima de 10 vezes a dose terapêutica são melhor toleradas se comparadas aos antidepressivos tricíclicos. Porém, a associação com outros medicamentos ou drogas de abuso é frequente e aumenta a probabilidade de intoxicação grave.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - São bem absorvidas e possuem alta biodisponibilidade;
  - Pico de concentração plasmática: Em média ocorre em 6 horas.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: Grande volume de distribuição, variando de 12 a 88 L/Kg;
  - Ligação Proteica: Varia conforme o agente entre 56-98%.
- **Metabolismo**

Hepático pelo sistema enzimático do CYP-450. A fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da enzima CYP2D6, favorecendo interações entre drogas.
- **Eliminação**
  - Renal;
  - Meia-vida: Em média 24 horas, com exceção da fluoxetina que varia de 4 a 6 dias.

## Manifestações Clínicas

- Intoxicação leve a moderada: ataxia e letargia;
- Intoxicação grave: bradicardia, hipotensão, depressão do SNC e coma;
- Há risco de síndrome serotoninérgica quando a quantidade ingerida é alta ou quando são ingeridos em associação com outras subs-

tâncias que elevam o nível de serotonina como outros antidepressivos e drogas de abuso. Caracteriza-se pela tríade:

- Alterações do estado mental: agitação, ansiedade, confusão mental, hipomania.
- Instabilidade autonômica: taquicardia, hipertensão, sudorese, hipertermia, midríase;
- Hiperatividade neuromuscular: hiperreflexia, mioclonias, rigidez, tremores;

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição ao agente e no exame clínico.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- A detecção qualitativa por meio de teste imunocromatográfico ou CCD, pode ser realizada nos casos em que exista dúvida quanto à exposição,

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar ECG, eletrólitos, glicose, gasometria e hemograma;
- Como a co-ingestão é comum, sugere-se analisar a presença de outras substâncias por CCD em sangue e urina e realizar alcoolemia. Nos casos graves monitorar CPK e mioglobínúria (risco de rabdomiólise), função renal, função hepática e coagulograma.

## Diagnóstico Diferencial

### ▪ Outras intoxicações

- Outros antidepressivos, sedativo-hipnóticos, antipsicóticos e síndrome neuroléptica maligna.

### ▪ Outras condições

- Hipoglicemia, infecções, distúrbios metabólicos e encefalopatias.

## Tratamento

### ■ Medidas de Suporte

- A maioria dos casos de ingestão de ISRS não desenvolvem sintomas graves necessitando apenas de medidas de suporte básico de vida;
- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais.
- Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames laboratoriais e toxicológicos;
- Hidratação adequada.

### ■ Descontaminação

- Lavagem gástrica + carvão ativado: A lavagem gástrica não é necessária nas pequenas ingestas, podendo ser administrado somente o carvão ativado 1 g/Kg, preferencialmente VO;
- Em intoxicações graves com ingestão de grande quantidade, ou co-ingestão de outros toxicantes, realizar lavagem gástrica precocemente (até 1 hora da ingestão) com SF 0,9%; administrar em seguida carvão ativado por sonda nasogástrica.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Sintomáticos

- Arritmias: Taquicardias com aumento do intervalo QRS > 100 msec: administrar bicarbonato de sódio 1 a 2 mEq/Kg IV em bolus e repetir, se necessário;
- Aumento do intervalo QT: monitorar com ECGs seriados para verificar se há aumento progressivo do intervalo QT (risco de torsades de pointes). Se aumento do QT > 560 msec, administrar sulfato de magnésio 2 g IV e repetir, se necessário;
- Como o citalopram e escitalopram têm metabólitos tóxicos, obter ECG após 6 horas da ingestão destes agentes. Se houver aumento dos intervalos QRS ou QT, o paciente deve ser submetido à monitorização cardíaca até a normalização do ECG;

- Síndrome serotoninérgica:
  - Descontinuar agentes;
  - Resfriamento corporal com medidas físicas. Lembrar que antitérmicos não surtem efeito pois o aumento da temperatura está relacionado à hiperatividade muscular;
  - Se temperatura muito elevada ( $> 41^{\circ}\text{C}$ ), estão indicados sedação, paralisia e intubação orotraqueal;
  - Sedação: benzodiazepínicos (não usar haloperidol);
  - Nos casos refratários às medidas acima administrar antagonista da serotonina: Ciproheptadina – 12 mg inicialmente (VO ou por sonda naso-enteral) e 4 mg por hora por 3 a 4 doses.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por Outros antidepressivos e os NE - T43.2**

## Referências

BENOWITZ NL. Chapter 15. Antidepressants, General (Noncyclic). . In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069829>. Acesso em: 22 dez. 2015.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Citalopram And Related Agents. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 22 dez 2016.

## Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

### Visão geral

Medicamentos utilizados no tratamento da depressão maior, insônia e síndromes dolorosas crônicas

### Apresentações

**Quadro 19** - Apresentação dos Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos.

| NOME GENÉRICO        | NOME COMERCIAL                                                                                            | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                        |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amitriptilina</b> | Tryptanol <sup>®</sup> , Amitryl <sup>®</sup> , Neo amitriptilin <sup>®</sup> .                           | Comprimidos: 10 mg, 25 mg, 75 mg.                                                                                                                                   |
| <b>Clomipramina</b>  | Clomipran <sup>®</sup> , Anafranil <sup>®</sup> , Anafranil SR Divitabs <sup>®</sup> , Clo <sup>®</sup> . | Drágeas: de 10 ou 25 mg.<br>Solução Injetável: 25 mg / 2 mL.<br>Comprimidos de liberação lenta: 75 mg.<br>Comprimidos revestidos de liberação lenta: 25 mg ou 75 mg |
| <b>Imipramina</b>    | Imipra <sup>®</sup> , Tofranil <sup>®</sup> , Tofranil Pamoato <sup>®</sup> .                             | Comprimidos: 10 mg e 25 mg.<br>Cápsulas: 75 e 150 mg.                                                                                                               |
| <b>Maprotilina</b>   | Ludiomil <sup>®</sup>                                                                                     | Comprimidos: 25 mg.<br>Comprimidos: 75 mg.<br>Solução injetável: 25 mg/5 mL.                                                                                        |
| <b>Nortriptilina</b> | Pamelor <sup>®</sup> .                                                                                    | Cápsulas: de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg.<br>Solução oral: 2 mg/mL.                                                                                                 |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- São estruturalmente similares às fenotiazinas e têm ações em diversos receptores no organismo, gerando antagonismo colinérgico, bloqueio alfa-adrenérgico, inibição da recaptação da noreadrenalina, serotonina e dopamina, bloqueio de canais de sódio e potássio e depressão respiratória e do sistema nervoso central (SNC). Na intoxicação, os efeitos mais importantes são em SNC e cardiovascular:
  - ° Efeitos cardiovasculares: taquicardia e hipertensão por ação anticolinérgica e inibição da recaptação de catecolaminas; hipotensão pelo bloqueio alfa-adrenérgico; depressão miocár-

dica e distúrbios da condução cardíaca por bloqueio dos canais de sódio;

- Efeitos em SNC: sedação e coma por atividade anticolinérgica; convulsões por provável inibição da recaptação de catecolaminas cerebrais.

## Dose tóxica

Doses acima das doses terapêuticas já podem ser tóxicas; doses acima de 10-20 mg/Kg representam risco de vida.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Início dos efeitos após 1 hora da exposição;
  - Pico de concentração plasmática: 2 a 8 horas.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 7 a 78 L/Kg;
  - Ligação Proteica: > 90%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal: 70%;
  - Biliar: 30%;
  - Meia-vida: 7 a 58 horas.

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**
  - Sonolência, sedação, taquicardia, alucinações, midríase e outros efeitos anticolinérgicos.
- **Intoxicação grave**
  - Convulsões, coma, aumento do intervalo QRS no eletrocardiograma (ECG), arritmias ventriculares, insuficiência respiratória, e hipotensão. Podem ocorrer arritmias graves levando à parada cardíaca e óbito, mesmo em pacientes jovens.



A suspeita de intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos deve ser feita sempre naqueles pacientes com sintomas de midríase, letargia, convulsões ou coma associados a alterações no ECG.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- O nível sérico de antidepressivos cíclicos não se correlaciona bem com os achados clínicos da intoxicação;
    - A detecção qualitativa pode ser realizada nos casos em que exista dúvida quanto à exposição.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar o ritmo cardíaco (ECGs seriados), eletrólitos, função renal, função hepática, CPK, gasometria e urina (para avaliação de mioglobínúria nos pacientes em risco de rabdomiólise).

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Principalmente, carbamazepina e difenidramina, pela associação de sintomas anticolinérgicos, depressão do SNC e evidências do bloqueio de canais de sódio no ECG. Outros agentes: sedativo-hipnóticos, anticonvulsivantes, álcool, opioides, monóxido de carbono, antipsicóticos, cocaína, salicilatos, anti-histamínicos, ciclobenzaprina, carbamazepina, anticolinérgicos, anti-hipertensivos.

- **Outras condições**

Hipoglicemia, distúrbios metabólicos e desordens neurológicas.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Monitorizar sinais vitais;
  - Iniciar monitorização eletrocardiográfica nos casos de arritmia;
  - Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames de rotina e toxicológico;



- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar e IOT quando necessário;
- Hidratação adequada;
- Avaliar estado mental e neurológico;
- Verificar e corrigir distúrbios hidreletrolíticos relacionados a Na, K e Ca por devido ao aumento do risco de arritmias;
- Manter o paciente em observação por 72 h ou quando ainda apresentar alterações no ECG.

#### ▪ Descontaminação

- Realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% até 1 hora após ingestão. Devido à sua ação anticolinérgica, na ingestão de doses muito elevadas considerar lavagem gástrica mesmo após algumas horas da ingestão;
- Administrar carvão ativado por SNG após realizar a lavagem gástrica. Na ingestão de pequenas doses, o carvão ativado pode ser administrado por VO como medida inicial de descontaminação, não se realizando a lavagem gástrica.
- Medidas de eliminação
- Carvão ativado em dose múltipla: considerar em casos graves. A administração pode ser repetida 1 a 2 vezes nas primeiras 12 horas; associar catártico nestes casos.

#### ▪ Antídoto

Não há.

#### ▪ Sintomáticos

- Se houver aumento do intervalo QRS > 100 ms ou arritmias ventriculares, administrar bicarbonato de sódio 1-2 mEq/Kg IV em bolus e repetir se necessário; manter pH entre 7,45 e 7,55. NÃO ADMINISTRAR procainamida;
- Convulsão: benzodiazepínicos; se convulsões repetidas, considerar administração de fenobarbital ou bloqueadores neuromusculares;
- Hipotensão: administração de solução salina; se hipotensão refratária, usar drogas vasoativas (noradrenalina).
- Para pacientes com hipotensão refratária e / ou arritmias ventriculares, a terapia com emulsão lipídica intravenosa deve ser considerada, dada a alta taxa de mortalidade com esses medicamentos, para detalhes ver capítulo 3.

- **Vigilância**

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos: T43.0.**

## Referências

LIEBELT E. L. Cyclic antidepressants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.972-981, 2015.

## Antieméticos (metoclopramida, bromoprida e domperidona)

### Visão geral

- A metoclopramida e agentes correlatos (domperidona, bromoprida) são antagonistas da dopamina com propriedades antieméticas e também aceleram a motilidade gastrointestinal, facilitando o esvaziamento gástrico;
- São utilizados no tratamento e prevenção de náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico, e outras patologias gastrintestinais.

### Apresentações

#### Quadro 20 - Apresentações de Antieméticos

| NOME GENÉRICO                       | NOME COMERCIAL                  | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cloridrato de metoclopramida</b> | Eucil®, Plasil®.                | Comprimido: 10 mg.<br>Solução oral: 05 mg/mL.<br>Solução oral gotas pediátricas: 04 mg/mL.<br>Supositório: 10 mg.<br>Supositório Pediátrico: 5 mg.<br>Solução injetável: 10 mg/2 mL. |
| <b>Bromoprida</b>                   | Digesan®, Plamet®               | Cápsulas: 10 mg.<br>Solução oral: 1 mg/mL.<br>Gotas pediátricas: 4 mg/mL.<br>Cápsulas retard: 20 mg de liberação programada.<br>Solução injetável: Ampolas de 2 mL com 5 mg/mL.      |
| <b>Domperidona</b>                  | Motilium®, Peridal®, Domperix®. | Comprimido: 10 mg.<br>Suspensão oral: 1 mg/mL.                                                                                                                                       |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Bloqueiam os receptores de dopamina centrais e periféricos o que leva à sua ação antiemética. Em altas doses também bloqueiam os receptores de serotonina no SNC;
- Aumentam a motilidade no trato gastrointestinal alto pela sensibilização dos tecidos à ação da acetilcolina;
- Aumentam o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal pelo aumento do tônus e da amplitude das contrações gástricas e pelo

relaxamento do esfíncter pilórico e do bulbo duodenal, além de aumentarem a peristalse do duodeno e jejuno.

## Dose tóxica

- Sintomas extrapiramidais podem ocorrer mesmo com doses terapêuticas.
- Ingestão acidental de metoclopramida e agentes relacionados nas doses de:
  - 3 mg/Kg em crianças tem causado sintomas extrapiramidais;
  - 4,6 – 6,6 mg/Kg em adultos tem resultado em sintomas neurológicos.

## Quadro 21 - Farmacocinética dos antieméticos

|              | METOCLOPRAMIDA /<br>BROMOPRIDA                                                                                                                                                              | DOMPERIDONA                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Absorção     | Oral: 1 a 2 h.<br>Início de ação após administração IV:<br>1 a 3 min.<br>Biodisponibilidade oral: +/- 80%<br>15,5%.                                                                         | Tmax, IM: 15-30 minutos.<br>Tmax, Oral: 30-60 minutos.<br>Tmax, Retal: 1 h.<br>Biodisponibilidade:<br>- IM: 90%.<br>- Oral: +/- 15%.<br>- Retal: 12%.<br>Biodisponibilidade: aumenta com a<br>presença de alimentos. |
| Distribuição | Vd:<br>- Adultos: aproximadamente 3,5<br>L/Kg.<br>- Crianças (3,5 semanas a 14 anos):<br>1,93 L/Kg-4,4 L/Kg.<br>Ligação à proteína $\alpha$ -1-glicoproteína<br>ácida: aproximadamente 30%. | Vd: 5,71 L/Kg.<br>Ligação à proteína plasmática: 91-93%.                                                                                                                                                             |
| Metabolismo  | Hepático: conjugação simples.                                                                                                                                                               | Hepático.                                                                                                                                                                                                            |
| Eliminação   | Fecal: 2%.<br>Renal: aproximadamente 85%, cerca<br>de 50% não metabolizada.<br>Meia-vida de eliminação .<br>- Adulto: 5-6 h.<br>- Crianças: 4, 1-4,5 h.                                     | Renal: 31% (1% não modificada).<br>Fecal: 66% (10% não modificada).<br>clearance: 700 mL/minuto.<br>Meia-vida de eliminação: <b>até</b> 9 h.                                                                         |

## Manifestações clínicas

- **Intoxicações leves a moderadas**
  - Cursam geralmente com sonolência, reações distônicas ou liberação extrapiramidal, incluindo hipertonia muscular, desvio conjugado do olhar, podendo ocorrer até opistótono. Os mesmos sintomas podem ocorrer como reação adversa no uso de doses terapêuticas.
- **Intoxicações graves**
  - Embora raras, incluem efeitos cardiovasculares e do sistema nervoso central, tais como bradicardia, hipotensão, hipertensão, convulsões, reações distônicas e parada cardíaca.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Cromatografia de camada delgada pode identificar o tóxico em amostras de sangue, urina e conteúdo gástrico.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, eletrólitos, glicemia, gasometria arterial + pH, função hepática e renal, ECG.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**

Intoxicações por antipsicóticos.
- **Outras condições**

Distúrbios neuromusculares, síndromes convulsivas e meningites.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;

- Monitorizar sinais vitais e mentais;
- Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames laboratoriais e toxicológicos;
- Hidratação adequada.

#### ▪ **Descontaminação**

- Intoxicações leves a moderadas: descontaminação não é recomendada;
- Intoxicações graves: pode ser considerado para intoxicações com doses maciças que se apresentem precocemente.

#### ▪ **Antídotos**

- A distonia pode ser tratada com Biperideno (Akineton® - ampolas de 1 mL com 5 mg).
  - Adultos: 3-5 mg IM ou IV (repetir de 8/8h S/N);
  - Crianças: 0,06-0,1mg/Kg/dose M ou IV (repetir de 8/8h S/N);
  - Geralmente a distonia é revertida com a primeira dose de biperideno, repetir a mesma dose se houver recorrência dos sintomas;
  - Se não houver biperideno disponível, usar diazepam em doses baixas, por sua atividade miorrelaxantes.

#### ▪ **Medidas de eliminação**

Não dialisável.

#### ▪ **Sintomáticos**

- Se ocorrer síndrome neuroléptica maligna deve ser tratada com benzodiazepínicos e medidas de suporte. Considerar bromocriptina e dantroleno, se não houver resposta aos benzodiazepínicos;
- Critérios de observação: overdoses intencionais ou pacientes sintomáticos devem ser observados durante 6 a 12 horas, e podem ser liberados se persistirem apenas sintomas leves.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por Drogas antialérgicas e antieméticas - T45.0**

## Referências

BRENT, J. et al. **Critical Care Toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient**. Pensilvania: Elsevier Mosby, 2005. 1689p.

HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2015.1882p.

LACKEY GD. Chapter 21. Antipsychotic Drugs, Including Phenothiazines. In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069835>. Acesso em: 15 mar. 2015.

MEYER, J.M. Chapter 16. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. . In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=374&Sectionid=41266222> .Acesso em: 15 mar. 2015.

RANG, H.P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**, 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

SILVA, P. **Farmacologia**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. 1398 p.



## Antipsicóticos

### Visão geral

- Os antipsicóticos, também são chamados de neurolépticos ou tranquilizantes maiores;
- São termos genéricos aplicados de maneira ampla a diversas classes químicas de medicamentos empregados no manejo sintomático de várias condições psicóticas, caracterizadas por alterações do pensamento, alucinações, delírios e paranoia;
- Estas manifestações podem ser induzidas tanto por drogas, como por doenças do SNC tais como tumores, epilepsia, demências, esquizofrenia, episódios de mania e estados mistos maníaco-depressivos;
- São também utilizados para tratar outras patologias tais como: Coreia de Huntington, náuseas e vômitos, soluções incoercíveis, etc.

### Apresentações

Podem ser classificados de várias formas, embora atualmente devido ao excesso de diferentes compostos e sua heterogeneidade estrutural seja mais fácil de entender sua classificação como:

- Típicos ou de 1ª geração, que surgiram na década de 50;
- Atípicos ou de 2ª geração, que surgiram na década de 90.

Esta classificação envolve o mecanismo de ação dos antipsicóticos, sua seletividade e locais de ação como antagonistas de receptores cerebrais D1, D2 (dopaminérgicos), 5-HT<sub>2</sub> (serotoninérgicos), alfa-1-adrenérgicos, M1 (colinérgicos) e H1 (histaminérgicos).

- A categoria de antipsicóticos típicos é mais eficiente no controle dos sintomas positivos das psicoses tais como delírios, alucinações, agitação e agressividade, mas podem acentuar os sintomas negativos tais como apatia, isolamento social, avolição e redução do afeto;
- Já a categoria dos antipsicóticos atípicos são mais eficazes no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia.

| NOME        | NOME COMERCIAL | TIPO    | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                            | DOSE TERAPÊUTICA DIÁRIA EM ADULTOS (MG) | TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS |
|-------------|----------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Aripiprazol | Abilify®       | Atípico | Comprimido (cp) de 10 mg; caixa com 10 cp.<br>Comprimido de 15 ou 20 mg; caixa com 10 ou 30 cp.<br>Comprimido de 30 mg; caixa com 30 cp.                                | 10–30                                   | A, E, H, Q                    |
| Pimozida    | Orap®          | Atípico | Comprimido de 1mg ou 4 mg; caixa com 20 comprimidos.                                                                                                                    | 2–10                                    | E, H                          |
| Risperidona | Risperdal®     | Atípico | Comprimido de 0,25 mg e 0,5 mg; caixa com 10 cp.<br>Comprimido de 1 mg, 2 mg, ou 3 mg; caixa com 20 cp.<br>Solução oral contendo frasco com 30 mL contendo 1 mg por mL. | 4–1                                     | E, Q, H                       |
| Ziprasidona | Geodon®        | Atípico | Cápsula de 40 mg; caixas com 14, 30 ou 50 cápsulas.<br>Cápsula de 80 mg; caixa com 30 cápsulas.                                                                         | 60–160                                  | A, E, H, Q                    |
| Clozapina   | Leponex®       | Atípico | Comprimido de 25 mg; caixa com 20 cp.<br>Comprimido de 100 mg; caixa com 30 cp.                                                                                         | 100–900                                 | A, H                          |
| Olanzapina  | Zyprexa®       | Atípico | Comprimido revestido de 05 mg; caixa com 14 ou 28 cp.<br>Comprimido revestido de 10 mg; caixa com 14 ou 28 cp e em apresentação hospitalar de 56 cp.                    | 5–20                                    | A, E, H                       |
| Olanzapina  | Zyprexa® Zydys | Atípico | Comprimido orodispersível oral de 5 mg ou 10 mg; caixas com 28 cp.                                                                                                      | 5–20                                    | A, E, H                       |
| Quetiapina  | Seroquel®      | Atípico | Comprimido revestido de 25 mg; caixa com 14 cp.<br>Comprimido revestido de 100 mg e de 200 mg; caixa com 28 cp.                                                         | 150–750                                 | A, E, H, Q                    |
| Quetiapina  | Seroquel® XRO  | Atípico | Comprimido revestido de liberação prolongada de 50 mg e 300 mg; caixa com 10 ou 30 cp.<br>Comprimido revestido de liberação prolongada de 200mg; caixa com 30 cp.       | 150–750                                 | A, E, H, Q                    |

**A** = Efeitos anticolinérgicos; **E** = Reações extrapiramidais; **H** = Hipotensão; **Q** = Aumento do QT

# Intoxicação por medicamentos

| NOME            | NOME COMERCIAL   | TIPO                  | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                     | DOSE TERAPÊUTICA DIÁRIA EM ADULTOS (MG) | TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS |
|-----------------|------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Clorpromazina   | Ampliclit®       | Fenotiazina (Típico)  | Comprimido de 25 mg ou 100 mg; caixa com 20 cp.<br>Solução injetável em ampolas com 25 mg em 5 mL<br>Solução oral (gotas) 40mg/mL; frasco de 20 mL.                                                              | 200-200                                 | A, E, H, Q                    |
| Flufenazina     | Flufenan®        | Fenotiazina (Típico)  | Comprimido Revestido de 5 mg; caixa com 20 ou 200 cp.                                                                                                                                                            | 2,5-20                                  | E, A                          |
| Flufenazina     | Flufenan® Depot  | Fenotiazina (Típico)  | Solução injetável de 25 mg/mL; caixa com 50 ampolas.                                                                                                                                                             | 2,5-20                                  | E, A                          |
| Tioridazina     | Melleril®        | Fenotiazina (Típico)  | Drágea de 10 mg, 25 mg ou 100 mg; caixa com 20 drágeas.<br>Comprimido retard de 200 mg; caixa com 20 cp.<br>Solução oral 30 mg/mL (3% por volume); frasco de vidro com 50 mL com dosador graduado em miligramas. | 150-300                                 | A, E, H                       |
| Trifluoperazina | Stelazine®       | Fenotiazina (Típico)  | Comprimido revestido de 2 mg ou 5 mg; caixa com 20 cp.                                                                                                                                                           | 1-40                                    | E                             |
| Tiotixeno       | Navane®          | Tioxanteno (Típico)   | Comprimido de 2 ou 10 mg; caixa com 20 cp.                                                                                                                                                                       | 5-60                                    | E                             |
| Droperidol      | Droperidol       | Butirofenona (Típico) | Solução injetável de 2,5 mg/mL; caixa com 50 frascos-ampolas de 10 mL.                                                                                                                                           | 2-10                                    | E, Q                          |
| Haloperidol     | Haldol®          | Butirofenona (Típico) | Comprimido de 1 mg ou 5 mg; caixa com 20 cp.<br>Solução oral de 2 mg/mL; frasco conta-gotas de 30 mL.<br>Solução injetável de 5 mg/mL; caixa com 05 ampolas de 1 mL.                                             | 1-100                                   | E, Q                          |
| Haloperidol     | Haldol Decanoato | Butirofenona (Típico) | Solução Injetável de 50 mg/mL; caixa com 05 ampolas de 1mL.                                                                                                                                                      | 1-100                                   | E, Q                          |

**A** = Efeitos anticolinérgicos; **E** = Reações extrapiramidais; **H** = Hipotensão; **Q** = Aumento do QT

## Mecanismo de efeitos tóxicos

### ▪ Antipsicóticos Típicos

- Butirofenonas, cujo principal representante é o haloperidol, que apresenta ação proeminente em receptor D2 da via Nigro-estriatal levando a efeitos extrapiramidais mais pronunciados, menos sedação, menos efeitos cognitivos, menos efeitos cardiovasculares. Bloqueia também receptores dopaminérgicos no trato túbero-infundibular do hipotálamo, podendo provocar elevação dos níveis de prolactina. Altas doses podem levar a uma ação *quinidina-like* sobre o coração causando prolongamento do intervalo QT;
- Fenotiazinas e derivados como a clorpromazina além da flufenazina e tioridazina que apresentam ações menos proeminentes em receptores D2 e com isto menos efeitos extrapiramidais quando comparado às butirofenonas. Agem também em receptores muscarínicos M1, histamínicos H1 e alfa1-adrenérgicos, com afinidade significativa, levando a confusão mental, constipação, xerostomia, efeitos sedativos e hipotensores;
- Outros antipsicóticos típicos como o tiotixeno que possui ação e perfil de efeitos adversos semelhantes às fenotiazinas.

### ▪ Antipsicóticos atípicos

- Menor bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2, com isto apresentam significativamente menos efeitos extrapiramidais;
- Têm ação nos receptores 5-HT2 com antagonismo serotoninérgico;
- Agem também em outros receptores como muscarínicos M1, histamínicos H1, alfa1-adrenérgicos, com afinidades diferentes conforme o fármaco.

## Dose tóxica

Muito variável, podendo ocorrer manifestações adversas mesmo com doses terapêuticas.

## Farmacocinética

Devido ao grande número de substâncias, foi feita uma compilação da farmacocinética de alguns antipsicóticos como exemplos:

**Quadro 23** - Farmacocinética dos Antipsicóticos

| SUBSTÂNCIA      | DOSE EM ADULTOS (mg) | VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (L/Kg) | MEIA-VIDA (h) | LIGAÇÃO À PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%) | METABÓLITO ATIVO (S/N/NR) |
|-----------------|----------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Amisulpirida    | 50-100               | 5,8                           | 12            | 16                                  | N                         |
| Aripiprazol     | 10-30                | 5                             | 47-68         | 99                                  | S                         |
| Clorpromazina   | 100-800              | 10-35                         | 18-30         | 98                                  | S                         |
| Clozapina       | 20-250               | NR                            | 2-8           | 90-99                               | S                         |
| Droperidol      | 1,25-30              | 2-3                           | 2-10          | 85-90                               | N                         |
| Flufenazina     | 0,5-20               | 220                           | 13-58         | 99                                  | NR                        |
| Haloperidol     | 1-20                 | 18-30                         | 14-41         | 90                                  | S                         |
| Olanzapina      | 5-20                 | 10-20                         | 21-54         | 93                                  | S                         |
| Quetiapina      | 150-750              | 10                            | 3-9           | 83                                  | N                         |
| Risperidona     | 2-16                 | 20-40                         | 24-200        | 99                                  | S                         |
| Sulpirida       | 200-1200             | 0,6-2,7                       | 4-11          | 14-40                               | N                         |
| Tioridazina     | 200-800              | 18                            | 26-36         | 96                                  | S                         |
| Trifluoperazina | 4-50                 | NR                            | 7-18          | > 90                                | NR                        |
| Ziprasidona     | 40-160               | 2                             | 4-10          | 99                                  | N                         |

**S** = Sim, **N** = Não, **NR** = Não Relatado

**Manifestações clínicas**

- Efeitos adversos comuns com doses terapêuticas incluem: hipotensão, constipação, xerostomia, sintomas extrapiramidais, sonolência, tonturas e visão borrada;
- Intoxicações leves a moderadas consistem basicamente de sedação e distonias;
- Intoxicações acidentais e deliberadas com antipsicóticos atípicos são comuns e ocasionalmente graves.
  - Toxicidade grave inclui depressão do SNC, taquicardia, pele seca e quente;

- Podem ocorrer outros sintomas como sonolência, coma, convulsões, síndrome extrapiramidal - que pode ocorrer até 72 h após a exposição, independente da dose ingerida, síndrome neuroléptica maligna, hipotensão e arritmias cardíacas (bloqueio AV e prolongamento do intervalo QT).
- Síndrome neuroléptica maligna: distúrbio neuro-vegetativo agudo, caracterizado por hipertermia de até 42°C, rigidez muscular, tremor intenso, sudorese profusa, taquicardia, variações da pressão arterial, confusão mental, torpor, coma. Pode levar a rabdomiólise e insuficiência renal aguda.

## Diagnóstico

- **Clínico**  
Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - O nível sérico dos neurolépticos não se correlaciona bem com os achados clínicos da intoxicação;
    - A detecção qualitativa (CCD) pode ser realizada nos casos em que exista dúvida quanto à exposição, no entanto o Haloperidol é pouco detectável ao CCD.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorizar pH urinário, eletrólitos (particularmente hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia), glicose, hemograma e função hepática;
    - Em pacientes com rigidez muscular prolongada ou convulsões: avaliar CK, CKMB e função renal.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Drogas depressoras do SNC, drogas antieméticas, drogas de abuso.
- **Outras condições**
  - Infecções, distúrbios metabólicos, etc.



## Tratamento

### ■ Medidas de Suporte:

- Monitorizar sinais vitais;
- Iniciar monitorização eletrocardiográfica nos casos de arritmia;
- Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames de rotina e toxicológico;
- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar e IOT quando necessário;
- Hidratação adequada;
- Avaliação do estado mental e neurológico.

### ■ Descontaminação

- Realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% até 1 hora após ingestão. Devido à sua ação anticolinérgica, na ingestão de doses muito elevadas considerar lavagem gástrica mesmo após algumas horas da ingestão;
- Administrar carvão ativado por SNG após realizar a lavagem gástrica;
- Na ingestão de pequenas doses, o carvão ativado pode ser administrado por VO como medida inicial de descontaminação, não realizando-se a lavagem gástrica.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Sintomático

- Síndrome extrapiramidal
  - Biperideno (Akineton - ampolas de 1 mL/5 mg).
    - \* Adultos: 3 a 5 mg a cada 6 horas s/n;
    - \* Crianças: 0,06 a 0,1 mg/kg a cada 6 horas s/n;
    - \* Pode haver necessidade de tratamento por alguns dias para evitar a recorrência da distonia.
- Convulsão
  - Benzodiazepínicos; as doses são muito variáveis, podendo-se usar:
    - \* Adultos: até 30 mg parceladamente;
    - \* Crianças: 0,3 a 0,5 mg/Kg.



- ° Síndrome neuroléptica maligna (SNM)
  - É essencial reconhecer a SNM como uma emergência e retirar o antipsicótico envolvido imediatamente;
  - Quando SNM segue-se à interrupção abrupta do uso de um agonista da dopamina, como a levodopa, a droga deve ser reinstituída prontamente;
  - A terapêutica deve ser individualizada de acordo com a gravidade, duração dos sintomas e presença de comorbidades;
  - Compressas frias para combater hipertermia (antitérmicos são pouco efetivos);
  - Terapia inicial com benzodiazepínicos; grandes doses podem ser necessárias;
  - Dantroleno é o relaxante muscular indicado, dose de 2,5 mg/kg até um máximo de 10 mg/kg/dia;
  - Bomocriptina (um agonista da dopamina de ação central) pode ser dada por VO ou SNG na dose de 2,5 a 10 mg, 3 a 4 vezes ao dia.
- ° Rabdomiólise
  - Hidratação venosa agressiva para manter o fluxo renal e alcalinização urinária com bicarbonato de sódio IV podem prevenir lesão renal aguda pela mioglobinúria.

## Evolução

- Em casos de Síndrome de liberação extrapiramidal isoladamente, a melhora é rápida após uso de biperideno, podendo haver necessidade de repetição da dose; geralmente não há necessidade de internação;
- Pacientes assintomáticos com ECG normal obtido 6 horas após a intoxicação não exigem monitorização cardíaca;
- Pacientes sintomáticos e aqueles com um ECG anormal devem ter monitoramento cardíaco contínuo por um período mínimo de 24 horas;
- A evolução de pacientes com Síndrome neuroléptica maligna é lenta, levando de 10 a 14 dias para recuperação do quadro.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE de acordo com os agentes envolvidos:
  - **Intoxicação por Antipsicóticos neurolépticos derivados da fenotiazina - T43.3;**
  - **Intoxicação por Neurolépticos tipo butirofenona e tioxanteno - T43.4;**
  - **Intoxicação por outros antipsicóticos e neurolépticos e os NE - T43.5**

## Referências

BRENT, J.; et al. **Critical Care Toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient.** Pensilvania: Elsevier Mosby, 2005. 1689p.

HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2015.1882p.

JUURLINK, D. Antipsychotics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.960-971, 2015.

LACKEY GD. Chapter 21. Antipsychotic Drugs, Including Phenothiazines. . In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069835>. Acesso em: 15 mar. 2015.

MEYER, J.M. Chapter 16. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. . In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 12ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=374&Sectionid=41266222>. Acesso em: 15 mar. 2015.

RANG, H.P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**, 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

SILVA, P. **Farmacologia**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. 1398 p.

## Benzodiazepínicos

### Visão geral

Medicamentos utilizados em transtornos ansiosos, como anticonvulsivantes, na síndrome de abstinência alcoólica, nos estados hiperadrenérgicos como intoxicações por drogas de abuso, como relaxantes musculares e como agentes sedativos em procedimentos.

### Apresentações

**Quadro 24** - Apresentações dos Benzodiazepínicos

| NOME GENÉRICO        | NOME COMERCIAL                | APRESENTAÇÃO                                                                                       |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alprazolam</b>    | Apraz®, Frontal®, Traquinal®. | Comprimidos de liberação lenta: 0,5 mg, 1 mg e 2 mg.<br>Comprimidos: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 2 mg. |
| <b>Bromazepam</b>    | Lexotan®, Somalium®.          | Comprimidos: 3 mg e 6 mg.                                                                          |
| <b>Clonazepam</b>    | Rivotril®, Clonotril®         | Comprimidos: 0,5 mg e 2 mg.<br>Solução oral: 2,5 mg/mL.                                            |
| <b>Diazepam</b>      | Dienpax®, Valium®.            | Comprimidos: 5 mg e 10 mg.<br>Solução injetável: ampolas de 10 mg/2 mL.                            |
| <b>Flunitrazepam</b> | Rohypnol®.                    | Comprimidos: 1 mg.                                                                                 |
| <b>Lorazepam</b>     | Lorax®, Mesmerin®, Max-Pax®   | Comprimidos: 1 mg e 2 mg.                                                                          |
| <b>Midazolam</b>     | Dormonid®, Dormire®,          | Comprimidos revestidos: 7,5 mg e 15 mg.<br>Ampolas de 15 mg/3 mL, 5 mg/5 mL e 50 mg/10 mL.         |
| <b>Zolpidem</b>      | Stilnox®.                     | Comprimidos: 10 mg.                                                                                |
| <b>Zopiclona</b>     | Imovane®.                     | Comprimidos revestidos: 7,5 mg.                                                                    |

**Observação:** Zolpidem e zopiclona são sedativo-hipnóticos não benzodiazepínicos. Causam sedação, mas têm pouca ação relaxante muscular ou propriedades anticonvulsivantes.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Agem por agonismo aos receptores GABA<sub>A</sub> (ácido gama-aminobutírico) aumentando a frequência de abertura dos canais de cloreto, provocando hiperpolarização da membrana e diminuindo a hiperexcitabilidade neuronal, resultando em depressão generalizada dos reflexos da medula e do sistema ativador reticular. Portanto, há risco de coma e depressão respiratória. O zolpidem e a zoplicona são também agonistas nos receptores GABA<sub>A</sub>, mas apenas naqueles contendo a subunidade alfa 1 A.

## Dose tóxica

- Variável, em geral são medicações seguras com índice terapêutico alto;
- A ingestão de doses relativamente altas em usuários crônicos pode não produzir efeitos preditíveis devido ao desenvolvimento de tolerância.

## Farmacocinética

- **Absorção**  
Pico de concentração plasmática: 30 min - 2 horas
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 1,5 L/Kg;
  - Ligação Proteica: 80 a 100%
- **Metabolismo**  
Hepático (sistema enzimático do citocromo p-450).
- **Eliminação**
  - Renal;
  - Meia-vida: depende do agente (ex.: midazolam – 2 a 3 horas; alprazolam – 14 horas; diazepam - 32 horas).

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**
  - Sonolência, sedação, fala arrastada.

- **Intoxicação grave**

- Coma com depressão respiratória, hipotensão e hipotermia, principalmente com o uso endovenoso ou em associação com outros depressores do SNC;
- Depressão respiratória pode ocorrer em crianças, mesmo com doses terapêuticas.

- **Síndrome de abstinência**

- Pode ser precipitada pela descontinuação abrupta após longo tempo de uso de benzodiazepínicos.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico atentando para os sintomas citados nas manifestações clínica.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Podem ser realizadas análises qualitativas (sérica e urinária) para a detecção de benzodiazepínicos, porém não são sensíveis para todas as substâncias. Portanto, um teste negativo não exclui a intoxicação.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar ECG, eletrólitos, função hepática, função renal, hemograma, glicemia, RX ou TC de crânio (na suspeita de trauma).

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Agentes sedativo-hipnóticos (etanol, barbitúricos, GHB, hidrato de cloral), opióides, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos.

- **Outras condições**

Hipoglicemia, infecções, distúrbios metabólicos, AVC ou outras causas de encefalopatia.

## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames de rotina e toxicológico;
- Hidratação adequada para assegurar boa eliminação renal.

### ■ Descontaminação

- Lavagem gástrica e carvão ativado: administrar carvão ativado 1 g/Kg; lavagem gástrica não é necessária nas pequenas e moderadas ingestões se o carvão puder ser administrado rapidamente.

### ■ Antídoto

- Flumazenil: raramente utilizado, pois as intoxicações isoladas por benzodiazepínicos geralmente não representam risco de vida. Portanto, o seu uso é reservado para situações envolvendo sedações iatrogênicas ou intoxicações graves com depressão respiratória. A dose inicial é de 0,1 a 0,2 mg IV em 15 a 30 segundos e repetida conforme a necessidade até a quantidade máxima de 1 mg. A meia-vida do flumazenil é de apenas 1 a 2 horas, em casos graves poderá ser necessária infusão contínua de 0,1 a 1 mg/h.
  - É contraindicado nas ingestões concomitantes de substâncias que diminuem o limiar para convulsão, como os antidepressivos tricíclicos.
  - Usuários crônicos de benzodiazepínicos podem desenvolver síndrome de abstinência, caracterizada por tremores, ansiedade, disforia e, em casos graves, psicose e convulsões. Desta forma, raramente indica-se o uso de flumazenil em usuários crônicos de benzodiazepínicos.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Sintomáticos

- Hipotensão: administração de solução salina; raramente é necessário o uso de drogas vasoativas

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE.Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Intoxicação por benzodiazepinas - T42.2**

## Referências

HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2015.1882p.

LEE, D. C. Sedative-Hypnotics.In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.1002-1012, 2015.



## Betabloqueadores

### Visão geral

Medicação utilizada no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e enxaqueca.

### Apresentações

#### Quadro 25 - Apresentações dos Betabloqueadores

| NOME GENÉRICO      | NOME COMERCIAL                                | APRESENTAÇÃO                                                         |
|--------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Atenolol</b>    | Ablok®, Angipress®, Atenoric®.                | Comprimido: 25 mg, 50 mg, 100 mg.                                    |
| <b>Bisoprolol</b>  | ardilol®, Breviblock®, Carvedilat®, Cardbet®. | Comprimido: 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.                            |
| <b>Carvedilol</b>  | Coreg®, Karvil®, Ictus®.                      | Comprimido: 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg.                       |
| <b>Esmolol</b>     | Brevivloc®.                                   | Solução injetável: 10 mg/mL.<br>Ampolas de 10 mL; 250 mg/mL.         |
| <b>Metoprolol</b>  | Selozok®, Seloken®, Lopressor®.               | Comprimido: 100 mg.<br>Solução injetável: 1 mg/mL - ampolas de 5 mL. |
| <b>Nadolol</b>     | Corgard®.                                     | Comprimidos: 5 mg, 10 mg.                                            |
| <b>Pindolol</b>    | Visken®.                                      | Comprimidos: 5 e 10 mg.                                              |
| <b>Propranolol</b> | Rebaten LA®, Pressoflux®, Inderal®.           | Comprimidos: 10 mg, 40 mg, 80 mg.                                    |
| <b>Sotalol</b>     | Sotaxozal®, Sotacor®, Sotahexal®.             | Comprimidos: 120 mg, 160 mg e 240 mg.                                |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Os betabloqueadores agem bloqueando receptores  $\beta_1$  no miocárdio e  $\beta_2$  no pulmão, músculo liso vascular e no rim. Desta forma, apresentam diversos efeitos cardíacos, como a depressão da frequência cardíaca, da velocidade de condução, da contratilidade miocárdica e da automaticidade. Em relação ao efeitos extra-cardíacos, podem levar à diminuição da pressão arterial, broncoespasmo, alteração de lipídeos séricos e interferência na liberação de insulina, gliconeogênese e glicogenólise;
- Dependendo do agente, as propriedades podem ser diferentes em relação à potência, à atividade estabilizadora da membrana, à seletividade  $\beta_1$  e à atividade simpaticomimética intrínseca. Em dose tóxica, a atividade estabilizadora da membrana tem importância clínica (efeito inotrópico negativo e pró-arritmico).

## Dose Tóxica

- De todas as variáveis que contribuem para a toxicidade dos betabloqueadores, a atividade estabilizadora da membrana (MSA) parece ter a maior influência nos efeitos cardiovasculares. Dentre os agentes que tem MSA significativa estão o acebutolol e propranolol;
- A dose tóxica varia conforme o agente, mas, em geral, costuma ser de 2 a 3 vezes a dose terapêutica.

## Farmacocinética

### Quadro 26 - Farmacocinética dos Betabloqueadores

| BETABLOQUEADOR    | ABSORÇÃO                                                                                     | DISTRIBUIÇÃO                                                    | METABOLISMO                                      | ELIMINAÇÃO                                                 |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Atenolol</b>   | 50% da dose é absorvida pelo trato gastrointestinal. Pico de concentração plasmática: 2-4 h. | Volume de distribuição: 50-75 L/Kg. Ligação proteica: 6-16%.    | Hepático (mínimo).                               | 50% renal e 50% fecal. Meia-vida: 6-7 h.                   |
| <b>Bisoprolol</b> | Pico de concentração plasmática: 2-4 h.                                                      | Volume de distribuição: não disponível. Ligação proteica: 30%.  | Hepático.                                        | Meia-vida: 9-12 h.                                         |
| <b>Carvedilol</b> | Pico de concentração plasmática: 5 h.                                                        | Volume de distribuição: 115 L/Kg. Ligação proteica: 98%.        | Hepático.                                        | 16% eliminado renal e 60% fecal. Meia-vida: 7-10 h.        |
| <b>Esmolol</b>    | Início de ação: 2-10 minutos. Duração da ação: 10-30 minutos.                                | Volume de distribuição: 3,4 L/Kg. Ligação proteica: 55%.        | Por esterases no citosol dos glóbulos vermelhos. | Renal. Meia-vida: 9 minutos; metabólito: 3,7 h.            |
| <b>Metoprolol</b> | Pico de concentração plasmática: 1,5-2 h.                                                    | Volume de distribuição: 3,2-5,6 L/Kg. Ligação proteica: 10%.    | Hepático.                                        | Renal. Meia-vida: 3-4 h.                                   |
| <b>Nadolol</b>    | Pico de concentração plasmática: 2-4 h.                                                      | Volume de distribuição: 1,9 L/Kg. Ligação proteica: 28-30%.     | Não sofre metabolismo                            | Renal, excretado sem biotransformação. Meia-vida: 10-24 h. |
| <b>Pindolol</b>   | Pico de concentração plasmática: 1-2 h.                                                      | Volume de distribuição: 1,2-2 L/Kg. Ligação proteica: 40-60%.   | Hepático.                                        | Renal. Meia-vida: 3-4 h.                                   |
| <b>Propanolol</b> | Pico de concentração plasmática: 1-4 h.                                                      | Volume de distribuição: 6 L/Kg. Ligação proteica: 93%.          | Hepático.                                        | Renal, excretado sem biotransformação. Meia-vida: 3-6 h.   |
| <b>Sotalol</b>    | Pico de concentração plasmática: 2,5-4 h.                                                    | Volume de distribuição: 1,2-2,4 L/Kg. Ligação proteica: não há. | Não sofre metabolismo.                           | Não sofre metabolismo.                                     |

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve:** bradicardia e hipotensão;
- **Intoxicação grave:** além de bradicardia e hipotensão importantes podendo levar a parada cardiorrespiratória, podem ocorrer bloqueio atrioventricular, arritmias, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipoglicemia.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Suspeitar de intoxicação por betabloqueadores em paciente com história de ingestão e com sinais de bradicardia e hipotensão.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Cromatografia em camada delgada pode ser de ajuda no diagnóstico da substância envolvida.

- **Laboratorial geral**

- Realizar ECG, eletrólitos, glicose, função renal e gasometria.

## Diagnóstico diferencial

- Outras intoxicações: antagonistas de canais da cálcio, digoxina, clonidina, agentes colinérgicos;
- Outras condições: doenças cardíacas, distúrbios metabólicos, sepse, hipóxia.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames laboratoriais e toxicológicos;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Lavagem gástrica e carvão ativado preferencialmente na 1ª hora pós ingestão. Caso haja ingestão de dose maciça ou de uma preparação de liberação prolongada, considerar o uso de carvão ativado em doses múltiplas.

- **Antídoto**

- Glucagon: indicado em pacientes com bradicardia e hipotensão refratárias às medidas de suporte, como atropina e fluidos IV.

- Dose: iniciar com 3 a 5 mg IV em 1-2 minutos; a dose pode ser repetida até 10 mg. Em crianças, a dose é de 50 mcg/Kg. Proceder à infusão de glucagon a 2-10 mg/h após.

#### ▪ **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas, exceto na ingestão de apresentações de liberação prolongadas, onde o carvão ativado pode ser utilizado em doses múltiplas.

#### ▪ **Sintomáticos**

- Bradicardia: utilizar atropina 0,5 a 1 mg a cada 3-5 minutos até 0,03 a 0,04 mg/Kg. Em pacientes graves, outras medidas são necessárias (ver *Pacientes com intoxicação grave*);
- Hipotensão: utilizar fluidos IV;
- Hipoglicemia: utilizar glicose IV;
- Convulsões: utilizar diazepam IV.
- **Pacientes com intoxicação grave:**
  - Pacientes com hipotensão e/ou bradicardia graves associados a rebaixamento do SNC podem se beneficiar da utilização simultânea dos seguintes procedimentos:
    - \* Glucagon IV (ver *Antídoto*);
    - \* Sais de cálcio IV: Gluconato de cálcio: 30 mL a 10% IV até o total de 9 g; em crianças, 60 mg/Kg até o total de 3 g.
  - Altas doses de glicose e insulina: administrar 1 UI/Kg de insulina regular em conjunto com 0,5 g/Kg de glicose em bolus. Após, deixar infusão de insulina 1 UI/Kg/h e glicose 0,5 g/kg/h e monitorar a glicose a cada 30 minutos a 1 hora;
  - Vasopressores: utilizar epinefrina ou isoproterenol;
  - Emulsão lipídica: recomendada em casos graves de intoxicação por betabloqueadores lipofílicos (propranolol, metoprolol, Pindolol), pouco utilizada no Brasil. Ver capítulo 3 para detalhes.

### Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver Anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por antagonistas beta-adrenorreceptores não classificados em outra parte - T44.7**

## Referências

BRUBACHER, J.R.  $\beta$ -Adrenergic Antagonists. . In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.856-869, 2015.

HOFER, C.A.; SMITH, J. K; TENHOLDER, M.F. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. **Am J Med**. v. 95, p.431-435, 1993.

ASHRAF, M.; et al. Massive overdose of sustained-release verapamil: a case report and review of literature. **Am J Med Sci**. v.310, p.258- 260,1995.

## Carbamazepina

### Visão geral

Medicamento considerado de primeira linha para o tratamento da epilepsia, É também utilizado nas síndromes dolorosas crônicas e distúrbios psiquiátricos.

### Apresentações

#### Quadro 27 - Apresentações da Carbamazepina

| NOME GENÉRICO        | NOME COMERCIAL                                | APRESENTAÇÃO                                                                                                                   |
|----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Carbamazepina</b> | Tegretard®, Tegretol®, Tegretol CR Divitabs®. | Comprimidos: 200 mg, 400 mg. Comprimidos de liberação prolongada: 300 mg, 600 mg.<br>Solução oral: 20 mg/mL; frasco com 100 mL |

### Mecanismo de Efeitos tóxicos

- Inativa canais de sódio, inibindo a descarga neuronal repetitiva no SNC;
- As manifestações tóxicas estão relacionadas principalmente ao efeito depressor no SNC;
- Como a carbamazepina é estruturalmente semelhante aos anti-depressivos tricíclicos, possui efeitos anticolinérgicos que podem reduzir a motilidade intestinal e retardar sua absorção e, na intoxicação, pode provocar convulsões e distúrbios do ritmo cardíaco.

### Dose tóxica

- Doses > 10 mg/Kg já podem resultar em nível sérico acima do terapêutico (4-12 mg/L);
- Menores doses já relatadas em ingestões fatais: 3,2 g (adultos); 1,6g (crianças);
- Níveis séricos de carbamazepina acima de 40 mcg/mL estão geralmente associados a intoxicações mais graves.



## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Comprimidos: 3 a 12 h; Suspensão oral: 1,5 hora;
  - Pico de concentração plasmática: 6 a 24 horas.
- **Distribuição**
  - Vd: 0,8 a 2 L/Kg;
  - Ligação Protéica: 76%.
- **Metabolismo**

Hepático, pelo sistema enzimático do citocromo P450.
- **Eliminação**
  - Via renal: 72%; via fecal: 28%;
  - Meia-vida: Uso inicial: 25 a 65 horas; Uso crônico: 12 a 17 horas.

## Manifestações Clínicas

O quadro clínico geralmente é prolongado, com duração média de 48 h.

- **Intoxicação leve a moderada:** náuseas, vômitos, nistagmo, ataxia, hiperreflexia, distonias, depressão do SNC, taquicardia sinusal e efeitos anticolinérgicos leves (midríase, diminuição dos RHA, delírios)
- **Intoxicação grave:** convulsões, coma, depressão respiratória, efeitos cardiotoxícos (diminuição da contratilidade miocárdica, edema pulmonar, hipotensão e arritmias).

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Nos casos em que exista dúvida quanto à exposição, pode ser realizada a detecção qualitativa por meio de testes imunocromatográficos utilizando fitas reagentes mono ou multidroga para triagem ou realizando CCD. Deve ser obtido nível sérico de carbamazepina e repetido

a cada 12 a 24 horas até o seu declínio.

° **Laboratorial geral**

- Monitorar ritmo cardíaco (ECGs seriados), eletrólitos, função renal, função hepática, CPK, hemograma, glicose e gasometria.

Obs.: Podem ocorrer resultados falso-positivos para tricíclicos nos exames toxicológicos.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações:** agentes anticolinérgicos (antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, fenotiazinas, ciclobenzaprina), outros anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valproico, topiramato), monóxido de carbono.
- **Outras condições:** doenças cerebelares, hipoglicemia, encefalite, estado de mal epilético, encefalopatia hepática, hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- ° Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- ° Monitorizar sinais vitais;
- ° Manter acesso venoso calibroso;
- ° Hidratação adequada;
- ° Medidas de resfriamento corporal;
- ° CABD quando indicado;
- ° Correção de distúrbios eletrolíticos.

- **Descontaminação**

Lavagem gástrica + carvão ativado devem ser realizados precocemente, até 2 horas após a exposição. Em ingestões de pequenas ou moderadas quantidades, realizar apenas carvão ativado.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

- ° Indicadas em pacientes com níveis séricos altos (> 40 mg/L) e manifestações graves (ex.: estado de mal epilético, cardiotoxicidade) resistentes ao tratamento habitual

- Carvão ativado em dose múltipla: aumenta o clearance de carbamazepina em 50% e previne a formação de bezoares no trato gastrointestinal. Não é indicado em pacientes com íleo paralítico;
- Hemodiálise ou hemoperfusão com carvão ativado: ambas as técnicas têm mostrado benefício em casos graves, porém a hemoperfusão não é habitualmente realizada pois nem sempre está disponível nos serviços.

#### ▪ Sintomáticos

- Sintomas anticolinérgicos (midríase, delírios, taquicardia, mucosas secas, rash cutâneo): benzodiazepínicos / hidratação;
- Hipotensão: administração de solução salina; se hipotensão refratária, usar drogas vasoativas (noradrenalina);
- Convulsão: benzodiazepínicos; se convulsões repetidas, considerar administração de fenobarbital;
- Arritmias: se aumento do intervalo QRS > 140 msec ou arritmias ventriculares, administrar bicarbonato de sódio 1-2 mEq/Kg IV em bolus e repetir se necessário; manter pH entre 7.45 e 7.55.

### Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por iminostilbenos - T42.1**

### Referências

DOYON, S. Antiepileptics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.645-656, 2015.

## Digoxina

### Visão Geral

Medicação cardiotônica utilizada na insuficiência cardíaca congestiva e para reduzir a frequência cardíaca (controle da frequência da fibrilação atrial).

### Apresentações

Digoxina está disponível em comprimidos de 0,25 mg, em solução oral 0,5 mg/mL (frasco com 10 mL) e em elixir 0,05 mg/mL (frasco com 60 mL).

### Mecanismo de efeitos tóxicos

Os glicosídeos cardioativos possuem alta especificidade e potente ação sobre o músculo cardíaco. Inibem a bomba  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase, promovendo aumento do potássio sérico e indiretamente, aumento da concentração intracelular de cálcio (particularmente nas células miocárdicas). Aumentam também o tonus vagal. Estas ações em conjunto explicam os efeitos tóxicos, caracterizados principalmente por bradicardia e arritmias.

### Dose Tóxica

- Há uma estreita margem de segurança: a dose terapêutica eficaz é próxima da dose potencialmente tóxica;
- Adultos com função renal normal também podem se intoxicar com a ingesta de poucos comprimidos de digoxina;
- Adultos:
  - 2 a 3 mg: Pode desenvolver sintomas.
  - > 5 mg: Toxicidade grave,
  - > 10 mg: Potencialmente fatal.
- Crianças:
  - > 0,1 mg/Kg - Pode desenvolver sintomas.
  - > 4 mg: Potencialmente fatal.

- **Absorção**
  - Absorção: é de 75%, passiva e maior na parte proximal do intestino delgado;
  - Biodisponibilidade: é de 70% da dose ingerida;
  - Pico plasmático: 60 à 90 minutos após a ingestão.
- **Distribuição**
  - VD: 7L/kg;
  - Ligação proteica: 25%
- **Metabolismo**

Hepático: 13% (não CYP 450 dependente)
- **Eliminação**
  - Via renal: 50-70%, na forma inalterada;
  - Via fecal: 3-5%;
  - Via biliar: 6-8%;
  - Meia-vida de eliminação:
    - 36 h em pacientes com função renal normal;
    - 13-15 h no caso de intoxicação maciça;
    - Pode chegar a 96 h na presença de insuficiência renal.

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicações leves e moderadas**
  - Intoxicação agudas: náuseas, vômitos, dor abdominal, letargia e bradicardia;
  - Intoxicações crônicas: bradicardia, mal-estar, náusea, anorexia, delírio e alterações visuais, tais como halo amarelado ao redor das luzes.
- **Intoxicações graves**
  - Intoxicação agudas: bradicardia grave, chegando a bloqueio atrioventricular (BAV), vômitos, choque e hiperpotassemia;
  - Intoxicações crônicas: arritmias ventriculares e variáveis graus de BAV, porém a hiperpotassemia é incomum.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Nível sérico de digoxina > 2 ng/mL.

#### ◦ Laboratorial geral

- ECGs.
- Hemograma.
- Glicemia,
- Eletrólitos seriados (o potássio é o melhor preditor da letalidade na intoxicação aguda que o ECG inicial e a concentração sérica da digoxina).
- Função hepática e renal.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

Por betabloqueadores, antagonistas de canal de cálcio e ingestão de plantas ou produtos veterinários contendo glicosídeos cardíotóxicos.

### ▪ Outras condições

Bradiarritmias cardíacas, distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipomagnesemia).

## Tratamento

### ▪ Medidas de Suporte

- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ▪ Descontaminação

- Na ingestão, realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% até 1 h após; sua eficácia é limitada devido à rápida absorção intestinal e também ao efeito emético do fármaco;
- Pelo fato de haver recirculação enterohepática, o carvão ativado pode ser administrado mais tardiamente e em doses múltiplas após a lavagem gástrica.

## ▪ Antídoto

- Anticorpo anti-digoxina (Fração FAB)/Diginind®. Está indicado nas seguintes situações:
  - Arritmias ventriculares, bradicardias progressivas e Bloqueios A-V de segundo e terceiro grau, hipotensão refratária, hipercalemia ( $> 5$  mEq/L em intoxicações agudas);
  - Ingestão de dose  $> 10$  mg em adulto ou  $> 4$  mg em crianças ou concentração sérica de digoxina  $> 10$  ng/mL após 6 h da ingestão (risco de PC);
  - Não resposta à terapia convencional;
  - Tem boa resposta em 90% dos casos mas, tem alto custo e rara disponibilidade no Brasil;
  - Administração:
    - \* Diluir cada ampola em 4 mL de água destilada;
    - \* Dose variável conforme a quantidade ingerida;
    - \* 1 ampola (38 mg) neutraliza 0,5 mg de digoxina ou digitoxina;
    - \* Dose média: 4 - 6 ampolas para casos crônicos e 10 a 20 ampolas para casos agudos. Infusão IV lenta em 30 minutos.

## ▪ Medidas de Eliminação

Hemodiálise não está indicada.

## ▪ Sintomáticos

- A bradicardia pode ser tratada com atropina;
- Correção de distúrbios eletrolíticos (procurar manter o potássio no nível superior da normalidade, o magnésio no nível médio e o cálcio no nível inferior);
- Em arritmia ventricular são úteis a fenitoína, a amiodarona e a lidocaína;
- Em alguns casos de bloqueio sintomático o marcapasso externo é necessário;
- Cardioversão elétrica deve ser evitada, exceto se outras medidas falharem;
- Na presença de arritmias cardíacas e hipercalemia, pode ser administrada uma solução polarizante (Insulina, bicarbonato de sódio e glicose) IV e uma resina de troca iônica VO, na tentativa de reduzir o nível sérico de potássio.



## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por glicosídeos estimulantes do coração e substâncias de ação semelhante - T46.0**

## Referências

HACK, J.B. Cardioactive Steroids. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 2144-2164, 2015;

MARTINS, H. S.; et al. **Emergências clínicas**, 9ed. Ed Manole, 2014. 1550p.

BENOWITZ, N; L. Digoxina e outros glicosídeos cardíacos. In: OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Mc Graw Hill Education: Porto Alegre, p. 219-221, 2014.

OLIVEIRA, R. O.; et al. **Manual de residência de medicina intensiva**, 4ed. Ed Manole, 2013. 680p.

RAMIRES, J. A. S.; BATLOUNI, M. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**, 2ed. Ed Atheneu, 2004. 671p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Cardiac Glycosides. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Cardiac Glycosides. Acesso em: 21 set. 2016.

## Fenobarbital

### Visão geral

Medicamento utilizado no tratamento da epilepsia e como agente sedativo.

### Apresentações

#### Quadro 28 - Apresentações do Fenobarbital

| NOME GENÉRICO | NOME COMERCIAL | APRESENTAÇÃO                                                                                   | QUANTIDADE                                      |
|---------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Fenobarbital  | Gardenal®      | Comprimidos: 50 mg e 100 mg.<br>Solução oral (gts): 40 mg/mL.<br>Solução injetável: 200 mg/mL. | 20 comprimidos.<br>20 mL.<br>5 ampolas de 1 mL  |
|               | Edhanol®       | Comprimidos: 100 mg.                                                                           | 20 comprimidos.                                 |
|               | Fenocris®      | Comprimidos: 100 mg.<br>Solução oral: 40 mg/mL.<br>Solução injetável: 100 mg/mL.               | 20 comprimidos.<br>20 mL.<br>5 ampolas de 2 mL  |
|               | Carbital®      | Comprimidos: 100 mg.<br>Solução oral (gts): 40 mg/mL.<br>Solução injetável: 200 mg/mL.         | 20 comprimidos.<br>20 mL.<br>5 ampolas de 2 mL. |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Aumenta a inibição mediada pelo GABA (ácido gama-aminobutírico) no SNC, resultando em depressão da atividade neuronal;
- Causa hipotensão arterial por exercer efeito no tônus simpático central e depressão miocárdica por ação direta no músculo cardíaco.

### Dose tóxica

- Depende da tolerância do indivíduo, mas é, geralmente, de 5 a 10 vezes a dose terapêutica;
- A ingestão de 8 mg/Kg de fenobarbital pode causar depressão do SNC em indivíduos não-tolerantes e doses acima de 3 - 6 g são potencialmente fatais se não houver suporte adequado;
- Doses de 1000 mg podem ser toleradas em pessoas já usuárias da medicação.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Bem absorvido no TGI , especialmente no intestino delgado, onde ocorre mais lentamente;
  - Pico de concentração plasmática: 9 a 10 horas
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,5 a 0,6 L / Kg;
  - Ligação Proteica: 51%
- **Metabolismo**
  - Metabolismo: hepático;
  - Eliminação: renal (25 a 35% inalterados);
  - Meia-vida: 40-70 horas em crianças; > 100 horas em adultos

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**

Sonolência, fala arrastada, nistagmo, ataxia, confusão mental.
- **Intoxicação grave**

Coma, hipotensão, diminuição da contratilidade cardíaca, hipotermia e insuficiência respiratória. Pacientes em coma prolongado apresentam maior risco de pneumonia aspirativa, rabdomiólise e insuficiência renal. A gravidade do paciente pode ser avaliada utilizando a escala de coma de REED, descrita no quadro 29:

**Quadro 29** - Escala de Coma de REED.

|                                          | GRAU I                            | GRAU II                               | GRAU III                                          | GRAU IV                    |
|------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Resposta à estímulos verbais</b>      | Não                               | Não                                   | Não                                               | Não                        |
| <b>Resposta à estímulos dolorosos</b>    | Sim                               | Não                                   | Não                                               | Não                        |
| <b>Presença de reflexos superficiais</b> | Presentes                         | Diminuídos ou ausentes                | Ausentes                                          | Ausentes                   |
| <b>Presença de reflexos profundos</b>    | Presentes                         | Presentes                             | Ausentes                                          | Ausentes                   |
| <b>Respiração adequada</b>               | Sim                               | Normal ou lenta, com amplitude normal | Respiração lenta e amplitude normal               | Depressão respiratória     |
| <b>Pressão arterial</b>                  | Pressão arterial normal e estável | Pressão arterial normal e estável     | Pressão arterial normal ou diminuída, mas estável | Instabilidade hemodinâmica |

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico:

- o nível sérico de fenobarbital pode confirmar a exposição, determinar a gravidade da intoxicação e monitorar o clearance da substância:
  - \* nível terapêutico como anticonvulsivante: de 10 a 20 mg/L;
  - \* níveis > que 30 mg/L estão associados a nistagmo, ataxia e sonolência;
  - \* níveis > que 60-80 mg/L estão associados a coma;
  - \* níveis > que 150-200 mg/L estão associados a hipotensão grave.

**° Laboratorial geral**

- Monitorar ritmo cardíaco (ECGs), saturação de O<sub>2</sub>, eletrólitos, função renal e hepática, glicose, gasometria, CPK e RX.

**Diagnóstico Diferencial****▪ Outras intoxicações**

- ° Etanol, benzodiazepínicos, opioides, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, ácido valproico), monóxido de carbono, cianeto.

**▪ Outras condições**

- ° Hipoglicemia, infecções, hipotermia, distúrbios metabólicos, AVC, hipotireoidismo

**Tratamento****▪ Suporte**

- ° Monitorar função respiratória: nos casos de coma com depressão respiratória, realizar intubação orotraqueal e ventilação mecânica;
- ° Hipotensão: administrar solução salina IV e monitorar débito urinário (manter débito > 0,5 mL/Kg). Drogas vasoativas podem ser necessárias nos casos refratários à hidratação (manter pressão arterial média > 60 mmHg);
- ° Hipotermia: iniciar aquecimento externo com cobertores, solução salina IV, O<sub>2</sub> úmido aquecido até temperatura > 32,20 C. Em casos graves, considerar lavagem gástrica ou peritoneal com soro morno ou promover aquecimento via bypass cardiopulmonar;
- ° Bradicardia: primeiramente, corrigir a hipotermia. Apenas tratar bradicardia sinusal se paciente apresentar-se com sintomas ou hipotenso. Seguir as recomendações do protocolo ACLS (Advanced Cardiac Life Support), incluindo uso de atropina e adrenalina, se necessário.

**▪ Descontaminação**

- ° Administrar carvão ativado 1 g/Kg; lavagem gástrica não é necessária nas pequenas e moderadas ingestas se o carvão puder ser administrado rapidamente.

- **Medidas de eliminação**

- Carvão ativado em dose-múltipla: administrado a cada 4 horas tem mostrado benefício na diminuição da meia-vida do fenobarbital já que este apresenta ciclo entero-hepático; associar catártico (sulfato de sódio ou magnésio);
- Alcalinização urinária: aumenta a eliminação urinária de fenobarbital – administrar bicarbonato de sódio e manter o pH urinário entre 7,5 e 8;
- Hemodiálise - reservada para os casos abaixo:
  - Casos graves com instabilidade hemodinâmica não responsiva às medidas de suporte ou,
  - Piora progressiva do coma (grau III a IV da escala de Coma de Reed) e nível sérico acima de 100 mg/L ou,
  - Quando a concentração sérica do barbitúrico permanece elevada ou aumentando, apesar do uso de carvão ativado em doses múltiplas.

- **Antídoto**

Não há.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher o campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por barbitúricos - T42.3**

## Referências

LEE, D. C. Sedative-Hypnotics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.1002-1012, 2015.

MACTIER, R.; et al. Extracorporeal Treatment for Barbiturate Poisoning: Recommendations From the EXTRIP Workgroup. **Am J Kidney Dis.** v.64, n.3, p.347-358, 2014.

MICROMEDEX2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013 Phenobarbital. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 24 de mai. 2016.

OPEN SOURCE CLINICAL TOXICOLOGY CURRICULUM. Barbiturates. In: **Wikitox**. Disponível em: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/Barbiturates>. Acesso em: 25 de mai. 2016.



## Imidazolinas (de uso nasal e oftálmico)

### Visão geral

- Simpatomiméticos utilizadas primariamente como agentes descongestionantes tópicos da mucosa nasal e ocular;
- Podem ser causa de intoxicação em crianças, mesmo em doses sub-terapêuticas, sendo o seu uso contra-indicado abaixo de 06 anos de idade e no caso da nafazolina abaixo de 12 anos;
- A clonidina (anti-hipertensivo) e a Brimonidina (derivado da clonidina e utilizado no glaucoma) também são imidazolinas.

### Quadro 30 - Apresentações das Imidazolinas

| SUBSTÂNCIA             | NOME COMERCIAL           | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                               |
|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nafazolina</b>      | Sorine® adulto, Naricin® | Sorine® adulto: Solução nasal 0,5 mg/mL: embalagem contendo frasco com 30 mL.<br><br>Naricin®: Solução nasal com 0,5 mg/mL: embalagem contendo frasco vaporizador com 15 mL.                               |
| <b>Oximetazolina</b>   | Afrin® Adulto e infantil | Afrin® 12 h Adulto: solução nasal a 0,05% em embalagem com 1 frasco vaporizador com 10 mL ou 30 mL.<br><br>Afrin® Pediátrico: solução nasal a 0,025% em embalagem contendo 1 frasco conta-gotas com 20 mL. |
| <b>Fenoxazolina</b>    | Rinigran®                | Solução nasal 0,5 mg/mL ou 1,0 mg/mL: embalagem com frasco plástico gotejador de 10mL.                                                                                                                     |
| <b>Tetraidrozolina</b> | Vislin®                  | Solução oftálmica com 0,5 mg/mL: frascos com 15 mL.                                                                                                                                                        |
| <b>Brimonidina</b>     | Alphagan®                | Solução oftálmica com 2 mg/mL: frascos com 5 e 10 mL.                                                                                                                                                      |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- São agonistas de receptores alfa-2 adrenérgicos centrais e periféricos e de receptores imidazólicos;
- Muito embora o efeito terapêutico desejado seja o de vasoconstrução (nasal/ocular), podem também estimular os receptores alfa2-adrenérgicos centrais e os receptores imidazólicos, resultando em marcante efeito simpático, principalmente em crianças menores que 06 anos;
- Podem também causar estímulo nos receptores alfa-1 adrenérgicos periféricos levando a uma hipertensão transitória que se observa no estágio inicial da intoxicação.

## Dose tóxica

- A dose tóxica por via oral não está estabelecida;
- Em crianças de 3 a 6 anos, quantidades tão pequenas quanto 1 a 2 ml de soluções para uso nasal ou ocular (contendo imidazolininas) utilizadas por via oral, podem causar reações tóxicas severas;
- Em crianças menores de 3 anos, mesmo o uso de 1 a 2 gotas seja por via oral, nasal ou ocular pode causar toxicidade;
- Esta é uma intoxicação predominantemente da criança, sendo incomum a ocorrência em adultos;
- Efeitos adversos tais como tonturas, náuseas, cefaléia e congestão nasal de rebote (rinite medicamentosa) têm sido descritas após uso prolongado (maior que 5 dias).

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Rapidamente absorvidas tanto por via oral como por via nasal ou ocular;
  - No uso tópico os sintomas surgem normalmente entre 20 a 60 minutos e persistem de 8 a 12 horas;
  - Níveis séricos máximos são atingidos em até 2 horas.

- **Distribuição**

Distribuem-se por todos os tecidos inclusive pelo SNC, mas têm preferência pela musculatura lisa.

- **Metabolismo**

Principalmente hepático.

- **Eliminação**

Renal: 70-90% em 24 h.

## Manifestações clínicas

- Após ingestão ou em aplicação tópica em crianças menores de 06 anos, os sintomas iniciam-se aproximadamente em 20 a 60 minutos, e usualmente resolvem-se em até 24 h;
- Em intoxicações leves encontramos taquicardia, agitação, palidez, diaforese, sonolência e ataxia. Nos casos mais graves, surge hipo-

tensão ou hipertensão, bradicardia, depressão respiratória, miose, hipotonia, hipotermia, hiporreflexia, podendo chegar ao coma e apnéia.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico. É predominantemente clínico-epidemiológico.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- O exame toxicológico específico CCD (cromatografia de camada delgada) quase sempre é negativo o que não afasta a possibilidade da intoxicação.

#### ◦ Laboratorial geral

- Exames laboratoriais de rotina não são conclusivos e geralmente estão normais exceto em casos graves.
- O ECG pode mostrar bradicardia ou arritmias.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

- Intoxicações por fármacos que produzam depressão respiratória e do CNS, principalmente opióides, mas também relaxantes musculares, benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos, clonidina, digoxina.

### ▪ Outras condições

- Trauma, hipertensão intracraniana, etc.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Monitorização de PA, FC, FR, T;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ▪ Descontaminação

Esvaziamento gástrico e carvão ativado não estão indicados tanto devido à rápida absorção quanto à possibilidade do paciente tornar-se rapidamente letárgico.

- **Antídoto**  
Não há.
- **Medidas de eliminação**  
Não indicadas.
- **Sintomáticos**
  - Oxigênio suplementar;
  - Aquecimento do paciente;
  - Manter o paciente acordado com estimulação cutânea leve geralmente melhora a bradicardia e o nível de consciência;
  - Caso a bradicardia curse com instabilidade hemodinâmica, utilizar atropina nas doses:
    - Adultos - 0,5 a 1 mg IV, repetidos a cada 5 minutos se necessário.
    - Crianças - 0,02 mg/Kg IV, repetidos a cada 5 minutos se necessário.
  - A hipertensão arterial se presente é passageira e resolve-se na maioria dos casos espontaneamente; em casos graves dar preferência ao nitroprussiato de sódio por sua ação anti-hipertensiva de curta duração;
  - Em caso de hipotensão arterial, pode-se usar SF 0,9% IV de 10 a 20 mL/Kg e caso não melhore, dopamina;
  - Pacientes comatosos ou com depressão respiratória podem precisar de intubação orotraqueal e ventilação mecânica;
  - Medidas visando aumentar a eliminação da droga não estão indicadas;
  - O prognóstico com medidas sintomáticas e de suporte adequadas é bom; após 8 a 12 horas, geralmente o paciente já não apresenta sinais ou sintomas de intoxicação;
  - Paciente com suspeita de ingestão de imidazolinas, mesmo assintomático, deve ser observado por 6 horas, podendo receber alta após este tempo caso não evolua com sintomas de intoxicação.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por agonistas principalmente alfa-adrenorreceptores não classificados em outra parte - T44.4**

## Referências

GOSSELIN, S. Antihistamines and Decongestants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.660-676, 2015.

BRENT, J.; et al. **Critical care toxicology- Diagnosis and management of the critically poisoned patient**, 1ed.Philadelphia:Elsevier Mosby, 2005. 1808p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. IMIDAZOLINE DECONGESTANTS. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 06 mar. 2015.

## Lítio

### Visão geral

Medicamento utilizado como estabilizador de humor no transtorno bipolar.

### Apresentações

#### Quadro 31 - Apresentações do Lítio

| NOME GENÉRICO      | NOME COMERCIAL  | APRESENTAÇÃO                                 | QUANTIDADE            |
|--------------------|-----------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| Carbonato de lítio | Carbolítium®    | Comprimidos revestidos: 300 mg.              | 50 comprimidos.       |
|                    | Carbolitium CR® | Comprimidos de liberação prolongada: 450 mg. | 10 ou 30 comprimidos. |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- O mecanismo de ação do lítio não está totalmente esclarecido. Duas vias de sinalização intracelular parecem estar afetadas: a via do monofosfato de inositol e a via do glicogênio-sintase-quinase-3 (GSK-3). A diminuição do inositol intracelular é o provável mecanismo responsável pela estabilização de humor induzida pelo lítio. Também há inibição da GSK-3, componente de diversas vias de sinalização relacionadas ao metabolismo energético, neuroproteção e neuroplasticidade;
- Sendo um cátion monovalente, na intoxicação, o lítio compete pelo  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  nos túbulos renais. Em condições de aumento de reabsorção de  $\text{Na}^+$  no rim (ex.: desidratação), há diminuição da eliminação de lítio. A intoxicação crônica é tipicamente decorrente da diminuição do clearance causada por desidratação, interações medicamentosas ou insuficiência renal;
- Semelhante à intoxicação por outros metais, a intoxicação pelo lítio provoca sintomas gastrintestinais e neurotoxicidade.

## Dose tóxica

- Não estabelecida; as doses tóxicas podem ser muito próximas às doses terapêuticas nos pacientes em uso crônico da medicação. A mortalidade devido à ingestão exclusiva de lítio é rara se a intoxicação for rapidamente diagnosticada e agressivamente tratada;
- Intoxicação aguda: pacientes podem apresentar toxicidade neurológica limitada mesmo com concentrações séricas mais altas, devido à lenta distribuição da droga no SNC;
- Intoxicação crônica: há melhor correlação com os níveis séricos de lítio, como descrito no item “Diagnóstico”.

## Farmacocinética

- Volume de distribuição: 0,6 a 0,9 L/Kg;
- Ligação Protéica: não há;
- Pico de concentração plasmática: 1 a 2 horas; 4 a 6 horas (formulações de liberação prolongada); até 12 horas na intoxicação;
- Eliminação: renal;
- Meia-vida: 6 a 12 horas, prolongando-se para 24 horas ou mais devido à redistribuição para o compartimento intracelular; na intoxicação aguda, a meia-vida é mais curta (10 a 20 horas); nas intoxicações crônicas a meia-vida é mais prolongada (média de 32 horas).

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**
  - Agudas são menos danosas, com manifestações predominantemente gastrintestinais, pela absorção lenta da droga em SNC;
  - Crônicas, predominam os sintomas neurológicos. Ocorrem náuseas, vômitos, diarreia, desidratação, nistagmo e tremores. Hiper-reflexia, rigidez, ataxia, agitação, confusão mental e letargia também são comuns. Outras manifestações que podem ser observadas são bradicardia, anormalidades em onda T no ECG e hipoventilação.
- **Intoxicação grave**
  - Manifestações graves são incomuns nas intoxicações agudas;
  - Pacientes intoxicados cronicamente podem desenvolver efeitos importantes mesmo com níveis séricos de lítio discretamente elevados. Os sinais e sintomas incluem fotofobia, de-



sidratação, distúrbios hidreletrolíticos, disfunção tireoidiana, hipertermia, convulsões, coma, rigidez, mioclonias e síndrome serotoninérgica. Diversas alterações cardiovasculares podem ocorrer, como hipotensão, bradicardia, ritmo juncional, bloqueios de ramo, aumento de QT, e anormalidades em onda T no ECG. Alterações respiratórias são mais raras, mas podem se manifestar como hipoventilação, insuficiência respiratória e SARA (Síndrome da angústia respiratória aguda).

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Monitorar nível sérico de lítio: Lembrar que os níveis de lítio podem ter pouca correlação com as manifestações clínicas se a intoxicação for aguda. Nas intoxicações crônicas, podem haver sintomas importantes mesmo em níveis terapêuticos.
      - \* 0,6 a 1,2 mEq/L: nível terapêutico;
      - \* 1,2 a 2,5 mEq/L: reações leves a moderadas;
      - \* 2,5 a 4 mEq/L: efeitos mais graves;
      - \* Acima de 4 mEq/L: efeitos graves em SNC e risco de morte.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar ritmo cardíaco (ECGs), hemograma, eletrólitos, urina, função renal, função tireoidiana, gasometria, glicose. O lítio pode aumentar a contagem de leucócitos mesmo na ausência de infecção. Pode ocorrer diabetes insipidus nefrogênico, levando a hipernatremia e desidratação.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Outras medicações com efeitos extrapiramidais (antipsicóticos), síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica por outros agentes (drogas de abuso, antidepressivos), síndrome de abstinência alcoólica ou benzodiazepínica.

- **Outras condições**

- Hipoglicemia, sepse, infecções do SNC, outras ocorrências em SNC (AVC ou hemorragia intracraniana).

## Tratamento

- **Suporte**

- Hidratação com solução salina IV: aumenta excreção renal de lítio; objetivo: eliminar 2 a 3 mL/Kg/h de urina;
- Hipotensão: hidratação e drogas vasoativas, se necessário;
- Convulsão / agitação: benzodiazepínicos;
- Rigidez / hipertermia: benzodiazepínicos / medidas de resfriamento corporal e, em casos graves, intubação orotraqueal e paralisia muscular;
- Suspender medicações nefrotóxicas;
- Corrigir distúrbios hidreletrolíticos

- **Descontaminação**

- Lavagem gástrica: tem benefício apenas em intoxicações agudas e nas primeiras 1 a 2 horas da ingestão. O carvão ativado não é utilizado por não ter capacidade de adsorver a substância;
- Irrigação intestinal com polietilenoglicol (PEG): pode ser utilizada em ingestões maciças ou por produtos de liberação prolongada.

- **Medidas de eliminação**

- Hemodiálise: aumenta o clearance de lítio e diminui a meia-vida. Nove horas de hemodiálise remove aproximadamente 60% dos estoques totais de lítio. Deve ser considerada nos pacientes com manifestações neurológicas importantes, insuficiência renal, níveis séricos altos de lítio (geralmente acima de 3,5 mEq/L) ou níveis séricos rapidamente em ascensão apesar de hidratação agressiva. Após 6 a 12 horas do tratamento dialítico, os níveis séricos costumam diminuir; portanto, é necessária nova dosagem 12 horas pós-diálise com o objetivo de alcançar 1 mEq/L. Repetir a sessão de diálise se necessário.

- **Antídoto**

Não há.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **T43.8 - Intoxicação por Outras drogas psicotrópicas NCOP.**

## Referências

GRELLER, H. A. Lithium. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.983-1001, 2015.

## Opiáceos e opioides

### Visão geral

- Medicamentos utilizados para analgesia em cirurgia, câncer, queimaduras e traumas.
- Também usados como droga de abuso.
- A metadona é também utilizada no tratamento da dependência por opioides.

### Apresentações

#### Quadro 32 - Apresentações do Opiáceos e Opioides

| MEDICAMENTO      | APRESENTAÇÕES                                                                                                                                                    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Codeína</b>   | Comprimido: 30 mg; 60 mg<br>Solução oral: 3 mg/mL – frasco com 120 mL                                                                                            |
| <b>Tramadol</b>  | Comprimido: 50 mg; 100 mg<br>Solução oral: 100 mg/mL – frasco com 10 mL<br>Solução injetável: 50 mg/mL (ampolas de 1 mL e 2 mL)                                  |
| <b>Oxicodona</b> | Comprimido: 10 mg; 20 mg; 40 mg                                                                                                                                  |
| <b>Fentanil</b>  | Solução injetável: 50 mcg/mL (ampolas de 2, 5 e 10 mL)<br>Adesivo transdérmico: 12; 25; 50; 75 ou 100 mcg/h                                                      |
| <b>Morfina</b>   | Comprimido: 10 mg; 30 mg; 60 mg; 100 mg<br>Solução injetável: 1 mg/mL (ampolas de 2 mL); 10 mg/mL (ampolas de 1 mL)<br>Solução oral: 10 mg/mL – frasco com 60 mL |
| <b>Metadona</b>  | Comprimido: 5 mg; 10 mg<br>Solução injetável: 10 mg/mL (ampolas de 1 mL)                                                                                         |

### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

Agem ligando-se a receptores opioides; as ações terapêuticas e tóxicas estão relacionadas ao tipo de receptor:

- Mu-1: analgesia supraespinhal e periférica, sedação e euforia;
- Mu-2: analgesia espinhal, depressão respiratória, dependência física, dismotilidade gastrointestinal, bradicardia e prurido;
- Kappa-1: analgesia espinhal e miose;
- Kappa-2: disforia e alucinação;
- Kappa-3: analgesia supraespinhal

Em geral, as manifestações tóxicas estão relacionadas à sedação e à depressão respiratória, levando o indivíduo a óbito por apneia ou pela aspiração do conteúdo gástrico.

## Dose Tóxica

A dose tóxica varia de acordo com o agente e a tolerância desenvolvida com o uso habitual. Crianças têm maior sensibilidade para desenvolver sintomas.

## Farmacocinética

Há extrema variabilidade na farmacocinética das diversas classes de opioides. Geralmente, apresentam rápida absorção, com picos de concentração plasmática em torno de 2 horas da ingestão. As outras características estão resumidas a seguir:

- Volume de distribuição: 1 a 10 L/Kg;
- Ligação Proteica: 7 a 89%;
- Metabolismo: hepático;
- Eliminação: renal;
- Meia-vida: 1 a 5 horas, exceto propoxifeno (12 a 24 horas) e metadona (20 a 60 horas)

## Manifestações Clínicas

As manifestações mais importantes estão relacionadas aos efeitos em SNC, como sedação, perda de resposta a estímulos (verbais e táteis) e falhas no controle da respiração, temperatura e pressão arterial.

- **Intoxicação leve a moderada:** euforia, sonolência, constipação, náusea, vômitos, miose puntiforme, bradicardia leve e hipotensão;
- **Intoxicação grave:** depressão respiratória levando a apneia, hipóxia, coma e bradicardia. Raramente, observa-se convulsões decorrentes da hipóxia. Coma prolongado e convulsões podem levar à necrose tubular aguda por rabdomiólise e mioglobínúria. Podem ocorrer complicações pulmonares como broncoaspiração e edema pulmonar agudo não-cardiogênico.

Obs.: Arritmias podem ser observadas nas intoxicações por metadona e propoxifeno.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Anamnese e exame físico.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- A análise qualitativa de urina é útil na ingestão de codeína e morfina, porém não detecta outros opióides como tramadol ou fentanil; o nível sérico de opióides não é utilizado pois não se correlaciona bem com o quadro clínico. Solicitar níveis séricos de paracetamol e salicilatos pela grande frequência de formulações combinadas, nos casos em que a história não é bem estabelecida.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar eletrólitos, glicose, CPK, gasometria, Rx, ECG.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

- Agentes sedativo-hipnóticos (etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos, GHB, hidrato de cloral), antipsicóticos, agonistas alfa-2 adrenérgicos (imidazolínicos), carbamatos e organofosforados.

- **Outras condições**

- Hipoglicemia, hipóxia, infecções em SNC, hemorragia intracraniana.

## Tratamento

- **Suporte**

- Convulsão: administrar oxigênio e benzodiazepínicos; se convulsões repetidas, considerar administração de fenobarbital;
  - Hipotensão: geralmente reverte pela administração de naloxona; administrar solução salina e vasopressores, se necessário;
  - Arritmias:
    - Se aumento QRS nas ingestões de propoxifeno: administrar bicarbonato de sódio;

- se aumento do intervalo QT ou Torsades de Pointes nas ingestões de metadona: monitorar ritmo cardíaco e corrigir distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia)

- **Descontaminação**

Lavagem gástrica e carvão ativado: indicados em ingestões recentes sem sintomas graves de intoxicação.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Antídoto**

- NALOXONA

- Indicado para reversão da depressão respiratória (FR < 12 ipm);
    - Pode ser administrado IV, IM, SC, intranasal ou endotraqueal;
    - Dose: 0,4 a 2 mg IV; pode ser repetida a cada 2 a 3 minutos até 10 mg. Recomenda-se iniciar com 0,04 mg se o paciente tem respiração espontânea. Em pacientes com quadros de apnéia ou parada cardiorrespiratória, a dose inicial deve ser mais alta (1 a 2 mg);
    - É necessária infusão contínua em ingestões de substâncias com ação prolongada; a dose sugerida é de 2/3 da dose necessária para reverter a depressão respiratória, administrada por hora;
    - Deve-se ter cautela na administração em dependentes de opióides por risco de síndrome de abstinência. Obs.: a síndrome de abstinência por opioides causa ansiedade, piloereção, hiperalgesia, insônia, dores abdominais e diarreia.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de opiáceos – intoxicação aguda – F11.0;**



- **Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de opiáceos – uso nocivo para a saúde – F11.1;**
- **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de opiáceos – síndrome de dependência – F11.2**
- Nos casos acidentais ou quando ocorreu o óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas, utilizando o CID 10 de acordo com o agente envolvido:
  - **Intoxicação por ópio - T40.0;**
  - **Intoxicação por outros opiáceos - T40.2 (Codeína, Morfina);**
  - **Intoxicação por metadona - T40.3;**
  - **Intoxicação por outros narcóticos sintéticos - T40.4 (meperidina)**

## Referências

ALBERTSON, T.E. Chapter 119. Opiates and opioids. In: Olson, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6e. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069933>. Acesso em: 14 abr. 2015.

NELSON, L.S.; OLSEN, D. Opioids. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.492-509, 2015.

WALDHOER, M.; BARTLETT, S.E.; WHISTLER, J.L. Opioid receptors. **Annu Rev Biochem.** v. 73, p. 953, 2004.

## Paracetamol

### Visão geral

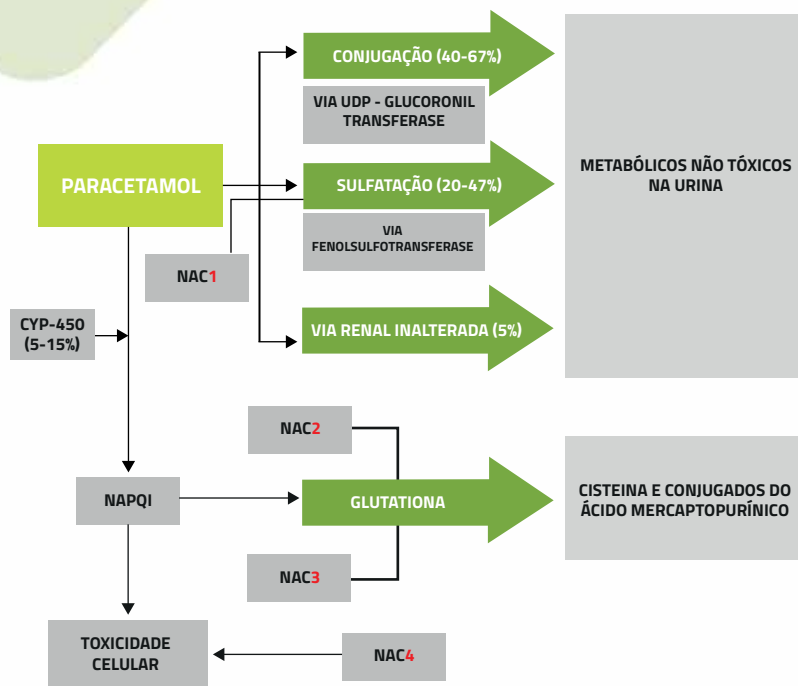
- É um analgésico de ação central e antipirético com propriedades anti-inflamatórias periféricas mínimas;
- Muito utilizado em crianças e também em medicamentos compostos por associações de analgésicos.

### Apresentações

- Comprimidos: 500mg, 650mg, 750mg;
- Solução oral (gotas): 200mg/mL;
- Suspensão oral: 100mg/mL e 32mg/mL;
- Sachê: 500mg por unidade;
- Atenção para apresentações de ação prolongada (ex: Tylenol AP – 650mg/comprimido);
- Atenção para apresentações com associação de outros medicamentos (Ex: Tylex – Comprimidos de 7,5 mg de fosfato de codeína e 500 mg de paracetamol ou 30 mg de fosfato de codeína e 500 mg de paracetamol)

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Figura 17 - Vias de biotransformação do paracetamol



ADAPTAÇÃO DA FIGURA 35.1: ROBERT G. HENDRIKSON. CHAPTER 35; ACETAMINOPHEN. IN GOLDFRANK'S ET ALL, TOXICOLOGIC EMERGENCIES, 10 ED. IMPORTANT ROUTES OF APAP METABOLISM IN HYMANS AND MECHANISM OF N-ACETYL-CYSTEINE.

### MECANISMO DE HEPATOPROTEÇÃO DA NAC:

NAC1 – AUMENTA A SULFATAÇÃO.

NAC2 – É UM PRECURSOR DA GLUTATIONA.

NAC3 – É UM SUBSTITUTO DA GLUTATIONA.

NAC4 – MELHORA A FUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS DURANTE A LESÃO HEPÁTICA E POSSIVELMENTE LIMITA A EXTENSÃO DO DANO HEPÁTICO.

- Na overdose, as vias de glucuronização e sulfatação tornam-se saturadas e o metabolismo via citocromo P450 (principalmente pela enzima CYP2E1) aumenta. Desta forma aumenta a produção do NAPQI que rapidamente esgota a glutatona celular. Quando cerca de 70% da glutatona está esgotada, o NAPQI liga-se covalentemente com as macromoléculas de proteínas nos hepatócitos, causando alteração de membrana, morte celular e degeneração do fígado;

- Pode ocorrer dano renal pelo mesmo mecanismo, devido ao metabolismo do CYP renal.

## Dose tóxica

- Adulto: 7,5 g a 10 g;
- Crianças: Com menos de 6 anos: 200 mg/Kg;
- Crianças com mais de 6 anos: 150 mg/ Kg

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Rapidamente absorvido;
  - Pico de concentração plasmática: 30 a 45 minutos;
  - Apresentações de liberação prolongada alcançam o pico em 1 a 2 horas. Nestes casos a absorção pode persistir por até 12 horas em doses terapêuticas, e muito mais tempo em overdose. Por isso o nomograma de Rumack-Matthew não pode ser utilizado com preparações de liberação prolongada.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição : 0,7 a 1,2 L/Kg;
  - Ligação Proteica : 10 a 25%.
- **Metabolismo**  
Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal;
  - Meia-vida: 1 a 3 horas; pode aumentar para 12 horas na overdose.

## Manifestações Clínicas

- Fase 1 (até 24 horas): Assintomático ou com sintomas gastrintestinais: anorexia, náusea, vômito;
- Fase 2 (24 a 72 horas): Assintomático, mas á apresenta alterações de função hepática (TGO, TGP, INR, TP);
- Fase 3 (72 a 96 horas): Necrose hepática: icterícia, náuseas, vômitos, distúrbios de coagulação, IRA, miocardiopatia, encefalopatia, confusão mental, coma e óbito;
- Fase 4 (4 dias a 2 sem.): Recuperação hepática com fibrose residual nos pacientes que sobrevivem.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

A suspeita de intoxicação por paracetamol depende da história de ingestão e do nível sérico.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- Nível sérico: Obter um nível plasmático com pelo menos 4 horas após a ingestão. Níveis obtidos anteriormente podem não refletir a absorção completa e não devem ser usados para prever a toxicidade ou a necessidade de NAC. Os níveis de paracetamol obtidos entre 4 e 16 horas após a ingestão são os mais preditivos do potencial hepatotóxico.

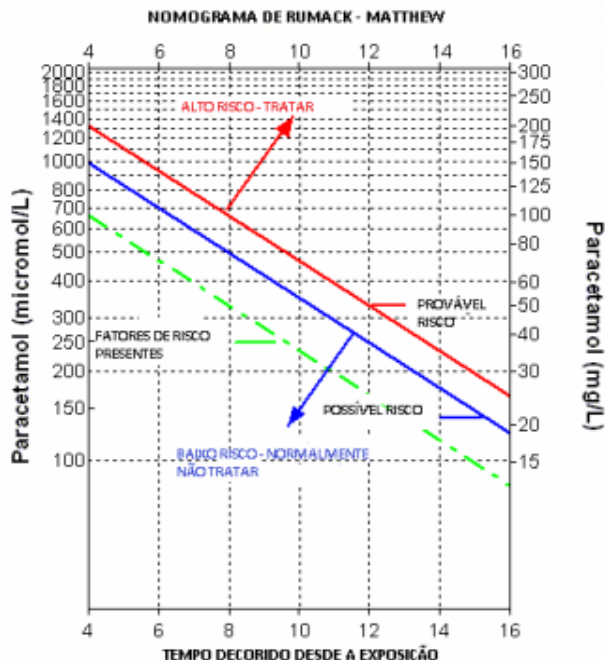
\* O resultado do nível sérico deve ser lançado no nomograma de Rumack-Matthew que correlaciona a concentração plasmática de paracetamol livre com o tempo em que ela foi obtida entre 4 a 24 horas após uma ingestão aguda única e determina a necessidade de terapia com antídoto específico;

\* Níveis obtidos antes de 4 horas ou após 24 horas não podem ser interpretados, nem os níveis obtidos após a ingestão crônica ou repetida.

#### ° Laboratorial geral

- Hemograma, glicemia, eletrólitos;
- TGO, TGP, TAP/TTPA, INR;
- Bilirrubinas total e frações;
- Função renal.

Gráfico 1 – Nomograma de Rumack-Matthew (adaptado)



## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Tetracloreto de carbono, cogumelos hepatotóxicos, halotano, reações idiossincráticas, óleo de poejo, ferro, ácido valproico e outras medicações hepatotóxicas.
- **Outras condições**
  - Hepatites virais e Insuficiência hepática.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Obter acesso venoso calibroso e coletar amostras biológicas para exames de rotina e toxicológicos;
  - Hidratação adequada.

### ▪ Descontaminação

- Considerar a realização de lavagem gástrica e a administração de carvão ativado após uma ingestão potencialmente tóxica. É mais eficaz quando realizados no prazo de 1 hora após a ingestão.

### ▪ Antídoto

- N- acetilcisteína (NAC)
  - Deve ser administrado a qualquer paciente com risco de lesão hepática:
    - \* Nível sérico de paracetamol acima da linha de possível toxicidade no Normograma Rumack-Matthew;
    - \* História de ingestão de doses tóxicas e concentração não disponível ou tempo de ingestão desconhecido;
    - \* Iniciar NAC dentro das 8 primeiras horas após ingestão em pacientes com qualquer possível risco de hepatotoxicidade;
    - \* Os pacientes com mais de 24 horas após a ingestão que têm níveis mensuráveis de paracetamol ou evidências bioquímicas de hepatotoxicidade devem receber terapêutica com NAC até melhora da função hepática, mantendo a última fase do protocolo por dias, se necessário.

**Quadro 33** - Protocolo de NAC IV de 21h - Prescott

| NAC                          | VOLUME DO DILUENTE | FORMA DE APLICAÇÃO               |
|------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| <b>Dose de ataque</b>        | 150 mg/Kg          | 200 mL de SG 5% IV em 60 minutos |
| <b>Dose de manutenção I</b>  | 50 mg/Kg           | 500 mL de SG 5% IV em 04 h       |
| <b>Dose de manutenção II</b> | 100 mg/Kg          | 1000 mL de SG 5% IV em 16 h      |



**Quadro 34** - Protocolo de NAC (oral)

| NAC                       | VOLUME DO DILUENTE | FORMA DE APLICAÇÃO                      |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| <b>Dose de ataque</b>     | 140 mg/Kg          | 200 mL de SG 5%, suco ou água           |
| <b>Dose de manutenção</b> | 70 mg/Kg           | 1 dose a cada 4 h num total de 17 doses |

Apresentações de NAC disponíveis no Brasil: Fluimucil® (Zambon)

- Ampolas com 300mg/3mL para uso IV;
- Envelopes granulados sabor laranja contendo 100, 200 ou 600 mg.

- **Medidas de eliminação**

- Não estão indicadas, pois a terapia com antídoto é suficiente.

- **Sintomáticos**

- Em intoxicações leves, protetores de mucosa e antieméticos são suficientes;
- Transplante hepático: pode aumentar a sobrevivência nos casos de insuficiência hepática fulminante.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por derivados do 4 amino-fenol (paracetamol) – T 39.1.**

## Referências

HENDRICKSON, R.G. Acetaminophen. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.447-464, 2015.

HENDRICKSON, R.G.; HOWLAND, M.A. N-Acetylcysteina. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.465-472, 2015.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. Mc Graw Hill Education: Porto Alegre, 6 ed. p 340-343, 2014.

**Plants-Acetaminophen**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Acetaminoplen. Acesso em: 23 de jul. de 2016.

CANTILENA Jr, L. R. Chapter 32. Clinical Toxicology. In: KLAASEN, C. D. **Casarett and Doulls Toxicology: The basic science of poisons**. Thr McGraw-Hill Companies. New York 6 ed. 2001, p. 1109-1122.

OPEN SOURCE CLINICAL TOXICOLOGY CURRICULUM. Acetaminophen. In: **Wikitox**. Disponível em: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.1.1.1+Acetaminophen>. Acesso em: 14 de fev. de 2017.

## Sais de ferro

### Visão Geral

Os sais de ferro são utilizados no tratamento da anemia ferropriva e como complemento nutricional no período pré-natal. Existe risco elevado de intoxicações graves na infância, devido a sua grande disponibilidade e pouco conhecimento da sua toxicidade.

### Apresentações

Os sais de ferro geralmente estão disponíveis em drágeas e soluções, com diversas quantidades do princípio ativo. Para correto cálculo da dose ingerida de ferro, é necessário calcular a quantidade de ferro elementar presente nas diferentes apresentações dos sais de ferro.

**Quadro 35** – Concentração de ferro elementar nos diversos sais de ferro.

| SAL DE FERRO                     | % FERRO ELEMENTAR |
|----------------------------------|-------------------|
| Sulfato Ferroso                  | 20%               |
| Hidróxido de ferro polimaltosado | 30%               |
| Gluconato ferroso                | 11%               |
| Fumarato                         | 33%               |
| Lactato ferroso                  | 19%               |
| Cloreto ferroso                  | 28%               |
| Ferrocianato ferroso             | 13%               |
| Citrato de ferro amoniacal       | 14-21%            |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

O ferro é absorvido no duodeno e se liga a proteínas plasmáticas e a transferrina. Quando o nível sérico está muito elevado, ultrapassa a capacidade de transporte permanecendo como ferro livre. O ferro em excesso cataliza a formação de radicais livres, que resultam provavelmente nos danos locais, com necrose por coagulação e sangramento do trato gastrointestinal. A toxicidade sistêmica ocorre quando o ferro é transportado até os órgãos-alvo, como o fígado e o coração. O ferro não ligado a transferrina é rapidamente captado pelo fígado.

**Quadro 36** – Dose tóxica de Ferro Elementar

| DOSE DE FE ELEMENTAR | TOXICIDADE                                                         |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Menor que 20 mg/kg   | Assintomático                                                      |
| De 20 a 40mg/kg      | Intoxicação leve: sintomas GI                                      |
| De 40 a 60 mg/kg     | Intoxicação moderada a grave: sintomas corrosivos, GI e sistêmicos |
| Maior de 60 mg/lg    | Intoxicação potencialmente fatal                                   |

**Quadro 37** – Cálculo da quantidade ingerida de ferro elementar

| APRESENTAÇÃO                       | % DE FERRO ELEMENTAR      | MG DE FERRO ELEMENTAR/KG DE PESO                                          |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 1 drágea de 250 mg Sulfato ferroso | 20%                       | 50 mg de ferro/drágea<br>Multiplicar pela dose ingerida, dividir/kg peso. |
| Ex: 10 dgs x 250 mg                | 2.500 mg x 20%= 500 mg Fe | 500 mg Fe elementar/10 kg de peso= 50 mg/kg                               |

**Farmacocinética**▪ **Absorção**

Pico plasmático: Dose terapêutica 2 a 3 horas, dose tóxica 4 a 6 horas.

▪ **Distribuição**

Volume de distribuição: Como o Ferro é transportado por diversos complexos de proteínas, é praticamente impossível atribuir volumes de distribuição para o ferro.

▪ **Eliminação**

- Meia-vida: Aproximadamente 6h;
- Renal.

**Manifestações clínicas**

- 1ª fase - 30 min a 6 horas: Lesão de mucosa GI, náuseas, vômitos, febre, distensão abdominal, hematêmese, melena, alterações cardiovasculares (taquicardia, palidez, hipotensão), hiperglicemia, leucocitose, letargia e coma;
- 2ª fase - 6 a 24 horas: Falsa melhora dos sintomas, atribuída à distribuição do ferro, provocando o acometimento sistêmico;

- 3ª fase - 24 a 48 horas: Piora progressiva do quadro com choque, convulsões, coma, acidose metabólica, alterações da coagulação, falência hepática e renal, pode evoluir para óbito;
- 4ª fase - de 2 a 8 semanas: Quando superada a fase anterior, podem ocorrer sinais de cicatrização das lesões GI com estenose e alterações hepáticas.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição ao agente e na presença de vômitos, diarreia, hipotensão e outros achados clínicos.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- Baseado no nível sérico de ferro, conforme Quadro 38.

**Quadro 38** – Correlação entre nível sérico de ferro e quadro clínico

#### NÍVEL SÉRICO DE FERRO

Ns= 50 -150 mcg/dl: normal.  
Ns < 450 mcg/dl: sintomas GI.  
Ns > 450 mcg/dl: manifestações sistêmicas.  
Ns = 800- 1.000mcg/dl: intoxicação grave.  
Ns >1.000mcg/dl: potencialmente letal

#### ° Laboratorial geral

- Fazer controle de ionograma, função hepática e renal, coagulograma;
- A presença dos achados laboratoriais abaixo, sugerem ingestão de quantidade significativa de ferro:
- Hemograma: Leucocitose acima de 15.000,
- Gasometria arterial: Presença de acidose metabólica é indicativa de intoxicação grave,
- Glicemia: hiperglicemia > 150 mg/dl;
- Rx de abdome: imagens radiopacas de comprimidos.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

Agentes irritantes do trato GI.

- **Outras condições**

Patologias digestivas (gastrite, úlcera péptica), intoxicação alimentar, seps, etc.

## Tratamento

- **Medidas de Suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

- A lavagem gástrica com SF 0,9% pode ser utilizada nas primeiras horas se houver a confirmação da presença de comprimidos ou drágeas no estômago pelo RX simples, considerar que a retirada de drágeas pode ser pouco eficaz pela SNG;
- O carvão ativado não adsorve metais e não está indicado.

- **Antídoto**

- Desferal (deferroxamina): Frasco ampola de 500 mg/2 ml. Após diluição, cada mL contem 250 mg de deferroxamina, caixa com 10 unidades. Agente quelante, liga-se ao ferro livre formando complexo hidrossolúvel, a ferrioxamina, com excreção predominante renal, tornando a urina de coloração vinho; cada 100 mg de deferroxamina liga-se a 8,5 mg de ferro elementar.
  - **Indicação:** O tratamento quelante só será realizado com Ferro sérico acima de 450 a 500 mg;
  - **Dose habitual:** 15 mg/Kg/hora IV em infusão contínua, geralmente por poucas horas ou, fracionar a dose total IV a cada 6 ou 8 horas, com controle periódico do Ferro sérico e sem ultrapassar a dose máxima 6g/24 horas;
  - **Reações adversas**
    - \* Reações de hipersensibilidade, com eritema, urticária, anafilaxia, hipotensão.
    - \* Infusões IV além de 24 horas e 6 g/dia podem causar complicações pulmonares tipo SARA;
    - \* O uso crônico em pacientes com IR em programa de diálise, ou na talassemia, pode resultar em toxicidade ocular ou ototoxicidade.

- **Medidas de Eliminação**

- É recomendada a irrigação intestinal com solução de polietilenoglicol quando constatada a presença de comprimidos de ferro na luz intestinal;
- Remoção extracorpórea por hemodiálise não é eficaz para a remoção do ferro, mas pode ser útil na retirada dos complexos hidrossolúveis de ferro com deferroxamina se necessário.

- **Observações**

- Sempre calcular a dose de ferro elementar conforme o sal ingerido;
- Intoxicações consideradas graves e que geralmente irão precisar de tratamento quelante estão acima de 40 a 60 mg de ferro elementar/Kg;
- Os sintomas da intoxicação por ferro evoluem em fases, portanto um paciente assintomático que ingeriu dose de risco deve ficar em observação e ser dosado o nível de Fe sérico;
- A análise do ferro sérico deve ser feita na urgência, colhida entre 4 a 6 horas após a exposição;
- Considerar que os sais de ferro podem ser corrosivos e que intoxicações graves estão associadas a sintomas GI importantes e precoces, com vômitos e/ou sangramento

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados de acordo com a portaria MS/GM nº204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por Ferro e seus compostos - T45.4**



## Referências

FLANAGAN, R. J.; JONES A. L. Agents used to treat poisoning with toxic metals and organometallic compounds. In: FLANAGAN, R. J.; JONES A. L. **Antidotes**, Baskerville: Taylor & Francis; p. 35-94, 2001.

HEARD, K. Iron. In: DART, R.C.; et al. **The 5 minute toxicology consult**, Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; p. 446-447, 2000.

HOWLAND, M. A. Deferoxamine. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.623-627, 2015.

KUFFNER, E. K. Deferoxamine. In: DART, R.C.; et al. **The 5 minute toxicology consult**, Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; p. 104-105, 2000.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. 2013. Iron. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micromedex-solutions.com/micromedex2/librarian/CS/997D39/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6488D8/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Iron&fromInterSaltBase=true&>false=null&>false=null&=null#](http://www.micromedex-solutions.com/micromedex2/librarian/CS/997D39/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/6488D8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Iron&fromInterSaltBase=true&>false=null&>false=null&=null#). Acesso em: 09 mai. 2016.

PERRONE, J. Iron. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.616-622, 2015.

## Hipoglicemiantes

### Visão geral

São medicamentos utilizados para o controle do diabetes mellitus. Atualmente, existem diversas classes de hipoglicemiantes, dentre elas:

- Insulina;
- Sulfonilureias;
- Biguanidas;
- Metiglinidas, glitazonas, análogos da incretina, inibidores da dipeptidilpeptidase (DPP-4) e inibidores da alfa-glicosidase.

## Biguanidas

### Visão geral

São fármacos que agem diminuindo a gliconeogênese, aumentando a absorção intestinal de glicose e a sensibilidade periférica à insulina.

## Apresentações

### Quadro 39 - Apresentações das Biguanidas

| NOME GENÉRICO                                                  | NOME COMERCIAL | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                               | QUANTIDADE          |
|----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Apresentações simples:<br/>Metformina</b>                   | Glucoformin ®  | Comprimidos: 850 mg.                                                                                                                                                                                                                       | 30 comprimidos.     |
|                                                                | Glifage ®      | Comprimidos revestidos: 500, 850 e 1000 mg.                                                                                                                                                                                                | 30 comprimidos.     |
|                                                                | Glifage XR ®   | Comprimidos de liberação prolongada: 500, 750 e 1000 mg.                                                                                                                                                                                   | 30 comprimidos.     |
| <b>Apresentações compostas:<br/>Metformina + glibenclamida</b> | Glucovance ®   | Comprimido: Metformina 1000 mg + glibenclamida 5 mg.<br><br>Comprimido: Metformina 500 mg + glibenclamida 5 mg.<br><br>Comprimido: Metformina 500 mg + glibenclamida 2,5 mg.<br><br>Comprimido: Metformina 250 mg + glibenclamida 1,25 mg. | 10 e 30 comprimidos |
| <b>Apresentações compostas:<br/>Metformina + glimepirida.</b>  | Meritor ®      | Comprimido: Metformina 1000 mg + glimepirida 2 mg.<br><br>Comprimido: Metformina 1000 mg + glimepirida 4 mg.                                                                                                                               | 10 e 30 comprimidos |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Na intoxicação, há risco de acidose metabólica com aumento de ácido láctico, pois há tanto a diminuição da recaptação hepática de lactato como a inibição da conversão de lactato em glicose.

## Dose tóxica

- Não está estabelecida;

- Em adultos, ingestões de até 5 g de metformina são geralmente bem toleradas. Intoxicações graves são mais prováveis com doses acima de 25 g;
- Em crianças, a ingestão de até 1700 mg de metformina não costuma resultar em complicações.

## Farmacocinética

- **Absorção**

Pico de concentração plasmática: 2 horas.

- **Distribuição**

- Volume de distribuição: 1 a 5 L/Kg;
- Ligação Proteica : não há.

- **Metabolismo**

Hepático, praticamente desprezível; a maior parte é eliminada por via renal, inalterada.

- **Eliminação**

- Renal: 90% na forma inalterada;
- Meia-vida: 2,5 a 6 horas.

## Manifestações clínicas

Não é esperada hipoglicemia em intoxicações isoladas por metformina.

- **Intoxicação leve a moderada**

- Náuseas, vômitos, dor abdominal e mialgias.

- **Intoxicação grave**

- Acidose lática grave, confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, hipotermia, hipotensão e insuficiência renal. OBS: A acidose lática grave é uma ocorrência rara, mas potencialmente fatal. É mais comum em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias e idade avançada.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Suspeitar de intoxicação por biguanidas pela história de uso e a ocorrência de acidose lática.

- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Níveis séricos não tem correlação com o quadro clínico e não são realizados.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar ECG, eletrólitos, glicose, função renal e hepática, gasometria e lactato.

## Diagnóstico diferencial

Incluem condições relacionadas à acidose metabólica, dentre as quais:

- **Outras intoxicações**
  - Etanol, etilenoglicol, metanol, salicilatos, isoniazida, gases tóxicos (monóxido de carbono, cianeto)
- **Outras condições**
  - Cetoacidose diabética, sepse, choque cardiogênico.

## Tratamento

- **Medidas de suporte:**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Lavagem gástrica + carvão ativado são indicados na ingestão de grandes quantidades.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

A hemodiálise melhora o equilíbrio ácido-básico e o quadro clínico dos pacientes com acidose lática grave (principalmente quando há insuficiência renal), porém não interfere na remoção da metformina, já que esta apresenta um alto volume de distribuição.

### ■ Sintomáticos

- **Acidose metabólica:** administrar bicarbonato de sódio 1 a 2 mEq/Kg IV em bolus e repetir se necessário até pH > 7,2. Considerar também hemodiálise, especialmente se houver insuficiência renal;
- **Hipoglicemia:** administrar glicose se paciente sintomático ou glicemia < 60 mg/dL.
  - Adultos: 50 mL a 50% IV;
  - Crianças: 0,5 a 1 g/Kg (2 a 4 mL/Kg a 25% IV);
  - Manter infusão de glicose a 10% após, até glicemia > 100 mg/dL.

### Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por insulina e drogas hipoglicemiantes orais [antidiabéticos] - T38.3**

### Referências

BOSSE, G. M. Antidiabetics and Hypoglycemics. . In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.720-731, 2015.

KIM-KATZ, S. Agentes Antidiabéticos. In: Olson, K.R. **Manual de toxicologia clínica**, 6 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, p. 80-84, 2014.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Antidiabetics, Giguamide. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 21 jun. 2015.

## Insulina

### Visão geral

A insulina representa o único tratamento para pacientes com diabetes Tipo I e também pode ser utilizada como complementar no tratamento de diabetes Tipo II.

### Apresentações

#### Quadro 40 - Apresentações da Insulina

|                             | TIPO    | NOME COMERCIAL                                                         | APRESENTAÇÃO                                                             |
|-----------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Insulinas</b>            | Regular | Humulin ® R.                                                           | 100 UI/mL. Frasco de 10 mL.                                              |
|                             |         | Novolin ® R                                                            | 100 UI/mL. Frasco de 10 mL.                                              |
|                             |         | Novolin ® R Penfill                                                    | 100 UI/mL. 5 cartuchos de 3 mL para uso com caneta injetora Novopen ®    |
|                             | NPH     | Humulin ® N.                                                           | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL.                                             |
|                             |         | Novolin ® N                                                            | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL.                                             |
|                             |         | Novolin ® N Penfill                                                    | 100 UI/mL. 5 cartuchos de 3 mL para uso com caneta Novopen ®             |
|                             | 70/30   | Biohulin ® 70/30. 70% de insulina NPH e 30% de insulina regular.       | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL.                                             |
|                             |         | Humulin ® 70/30. 70% de insulina NPH e 30% de insulina regular.        | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL.                                             |
|                             |         | Novolin ® 70/30. 70% de insulina NPH e 30% de insulina regular.        | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL.                                             |
| <b>Análogos da insulina</b> | Lispro  | Humalog ®                                                              | 100 UI/mL. Frasco com 10 mL; refis de 3 mL (embalagens com 2 ou 5 refis) |
|                             |         | Humalog Kwikpen ®                                                      | 100 UI/mL; 5 canetas injetoras de 3 mL (embalagens com 2 ou 5 refis).    |
|                             |         | Humalog ® Mix 25 - 25% de insulina Lispro e 75% de insulina protamina  | 100 UI/mL; embalagens com 5 canetas injetoras de 3 mL e 5 refis de 3 mL. |
|                             |         | Humalog ® Mix 50 - 50% de insulina Lispro e 50% de insulina protamina. | 100 UI/mL; embalagens com 5 canetas injetoras de 3 mL e 5 refis de 3 mL. |



|                             | TIPO      | NOME COMERCIAL                                                     | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Análogos da insulina</b> | Aspart    | Novomix ® 30 – 30% de insulina Aspart e 70% de insulina protamina. | 100 UI/mL em duas apresentações:<br>Novomix Flexpen ® : 5 canetas injetoras de 3 mL.<br>Novomix Penfill ® : 5 cartuchos de 3 mL.                                                                                                        |
|                             |           | Novorapid ®                                                        | 100 UI/mL em 3 apresentações:<br>Novorapid ® : 1 frasco de 10 mL.<br>Novorapid Flexpen ® : 5 canetas injetoras com 3 mL.<br>Novorapid Penfill ® : 5 cartuchos de 3 mL.                                                                  |
|                             | Glulisina | Apidra ®                                                           | 100 UI/mL; 1 refil de 3 mL para caneta injetora.                                                                                                                                                                                        |
|                             |           | Apidra Solostar ®                                                  | 100 UI/mL; 1 caneta injetora de 3 mL.                                                                                                                                                                                                   |
|                             |           | Lantus ®                                                           | 100 UI/mL em 3 apresentações:<br>Lantus ® : 1 frasco de 10 mL; 1 frasco de 3 mL; 5 cartuchos de 3 mL.<br>Lantus Optset ® : 1 caneta injetora com 3 mL; 5 canetas injetoras com 3 mL.<br>Lantus Solostar ® : 1 caneta injetora com 3 mL. |
|                             | Detemir   | Levemir ®                                                          | 100 UI/mL em 2 apresentações:<br>Levemir Flexpen ® : 5 canetas injetoras com 3 mL.<br>Levemir Penfill® : 5 cartuchos com 3 mL.                                                                                                          |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

A intoxicação decorre do efeito hipoglicemiante. A insulina se liga a receptores periféricos e ativa o transporte da glicose para dentro das células, estimulando o metabolismo da glicose. Também estimula a gliconeogênese, lipogênese e síntese proteica, além de inibir a lipólise.

## Dose tóxica

- A injeção de 800 a 3200 unidades de insulina regular está associada a coma hipoglicêmico e sequela neurológica permanente;
- A insulina, por ser uma proteína sujeita a rápida degradação no TGI, não apresenta toxicidade por esta via.

## Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos mais importantes na intoxicação por insulina são: tempo até início de ação, pico máximo de efeito e duração da ação da substância (Quadro I). Na overdose, o início de ação pode ser mais rápido e a duração da absorção pode ser mais prolongada.

As insulinas, no geral, têm uma alta ligação plasmática (90-99%) e volume de distribuição de 0,2 L/Kg. São metabolizadas pelo fígado e têm excreção renal.

**Quadro 41** - Farmacocinética das Insulinas

| INSULINAS | INÍCIO DA AÇÃO (H) | PICO DE AÇÃO (H) | DURAÇÃO DA AÇÃO (H) |
|-----------|--------------------|------------------|---------------------|
| Regular   | 0,5 - 1            | 2 - 3            | 8 - 12              |
| NPH       | 1 - 2              | 8 - 12           | 18 - 24             |
| Lispro    | 0,25               | 0,5 - 1,5        | 6 - 8               |
| Aspart    | 0,3                | 1 - 3            | 3 - 5               |
| Glulisina | 0,3                | 0,6 - 1          | 5                   |
| Glargina  | 1,5                | 8 - 10           | 22 - 24             |
| Detemir   | 1                  | 6 - 8            | 20                  |

## Manifestações clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**
  - Efeitos decorrentes da hipoglicemia, como ansiedade, aumento do apetite, fadiga, sudorese, náuseas, taquicardia, tremores e cefaleia. À medida que o cérebro se torna mais deficiente em glicose, aparecem sintomas como visão borrada, dificuldade de concentração, fraqueza, alteração de comportamento ou de coordenação e sonolência.
- **Intoxicação grave**
  - Confusão mental, convulsão e coma. Podem ocorrer arritmias pela hipocalcemia.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Suspeitar de um paciente intoxicado por insulina pela história de uso e hipoglicemia.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - A insulina exógena pode ser diferenciada da endógena pela dosagem de peptídeo-C (presente na secreção de insulina endógena). Esta dosagem é útil no diagnóstico diferencial de casos de hipoglicemia (ex.: insulinoma)

- **Laboratorial geral**

- Monitorar ECG, eletrólitos, glicose, função renal e hepática.

## Diagnóstico diferencial

Incluem condições que induzem à hipoglicemia:

- **Outras intoxicações**

Outros antidiabéticos, etanol, betabloqueadores, salicilatos.

- **Outras condições**

Insulinoma, doenças hipofisárias, desnutrição grave, hepatopatias, sepse.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Não recomendada.

- **Antídoto**

- Glucagon:
    - Pode ser uma alternativa temporária em pacientes sem acesso endovenoso. É efetivo apenas em pacientes com estoques hepáticos adequados de glicogênio.
      - \* Adultos: 1 mg SC ou IM;
      - \* Crianças com < 20 Kg: 0,5 mg SC ou IM.

- **Medidas de eliminação**

Não recomendadas.

- **Sintomáticos**

- Glicose:
    - Adultos: 0,5 a 1 g/Kg quando há hipoglicemia (geralmente a dose inicial é de 50 mL de glicose a 50%). Repetir se necessário. Manter com soro SG 5% IV;

- Crianças: 0,5 a 1 g/kg (2 a 4 mL de glicose a 25%) IV. Repetir se necessário. Manter com SG 10% (2 a 4 mL/Kg/h) IV em infusão contínua.
- ° Realizar glicemia (dextro) a cada hora nas intoxicações graves e na presença de sintomas. Em caso de hipoglicemia:
  - Repetir o esquema de glicose IV acima de modo a manter glicemia mínima de 60 mg/dL.
- ° Convulsão:
  - Corrigir hipoglicemia, administrar benzodiazepínicos ou barbitúricos em casos refratários.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Intoxicação por insulina e drogas hipoglicemiantes orais [antidiabéticos] - T38.3**

## Referências

BOSSE, G. M. Antidiabetics and Hypoglycemics. . In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.720-731, 2015.

KIM-KATZ, S. Agentes Antidiabéticos. In: Olson, K.R. **Manual de toxicologia clínica**, 6 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, p. 80-84, 2014.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. 2013. Drug Class - Antidiabetic In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso: em 25 de mai. 2015.

OPEN SOURCE CLINICAL TOXICOLOGY CURRICULUM. Insulin. In **Wikitox**. Disponível em: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.1.7.1.1+Insulin>. Acesso: em 25 de mai. 2016.

## Outros antidiabéticos

### Apresentações

**Quadro 42** - Apresentações de Antidiabéticos

| VIA DE ADMINISTRAÇÃO       | CLASSIFICAÇÃO                                | NOME GENÉRICO  | NOME COMERCIAL | APRESENTAÇÃO                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agentes parenterais</b> | Análogos da incretina                        | Exenatida      | Byetta®        | 250 mcg/mL. Embalagens com canetas injetoras de 1,2 mL e 2,4 mL, com 60 doses |
|                            |                                              | Liraglutida    | Victoza®       | 6 mg/mL. Sistema de aplicação pré-preenchido com 3mL cada.                    |
|                            | Glitazonas                                   | Rosiglitazona  | Avandia®       | Comprimidos: 4 e 8 mg.                                                        |
|                            |                                              | Pioglitazona   | Actos®         | Comprimidos: 15, 30 e 45 mg                                                   |
|                            | Meglitinidas                                 | Repaglinida    | Prandin®       | Comprimidos: 0,5, 1 e 2 mg.                                                   |
|                            |                                              | Repaglinida    | Prandin®       | Comprimidos: 0,5, 1 e 2 mg.                                                   |
|                            |                                              | Nateglinida    | Starlix®       | Comprimidos: 120 mg.                                                          |
|                            |                                              | Sitagliptidina | Januvia®       | Comprimidos: 25 e 50 mg.                                                      |
| <b>Agentes orais</b>       | Inibidores da DPP-4 (dipeptidil-peptidase-4) | Vildagliptina  | Galvus®        | Comprimidos: 50 mg.                                                           |
|                            |                                              | Linagliptina   | Trayenta®      | Comprimidos: 5 mg.                                                            |
|                            |                                              | Saxagliptina   | Onglysa®       | Comprimidos: 2,5 e 5 mg.                                                      |
|                            | Inibidores da alfa-glucosidase               | Acarbose       | Glucobay®      | Comprimidos: 50 e 100 mg.                                                     |

### Mecanismo de efeitos tóxicos

Apesar de ser pouco provável o desenvolvimento de hipoglicemia com a superdosagem de glitazonas, inibidores de DPP-4 e de alfa-glucosidase, estes podem contribuir para os efeitos hipoglicêmicos das sulfonilureias, meglitinidas ou insulina. A seguir, estão descritos os principais mecanismos de ação de cada um dos antidiabéticos em questão:

- **Análogos da incretina:** estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas na presença de concentrações elevadas de glicose, além de diminuir a secreção de glucagon;
- **Glitazonas:** aumentam a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e diminuem a liberação de glicose hepática;
- **Meglitinidas:** têm um mecanismo semelhante ao das sulfonilureias, estimulando o pâncreas a secretar mais insulina. A overdose levando à hipoglicemia é possível, mas pode não ser tão duradoura como a causada pela sulfonilureias, já que a duração da ação é mais curta e rápida;
- **Inibidor de DPP-4:** a inibição da enzima dipeptidil peptidase-4 produz um aumento prolongado dos níveis de incretina ativa, levando a um aumento da liberação de insulina e glucagon na circulação de um modo dependente da glicose;
- **Inibidores da alfa-glucosidase:** agem como antagonistas enzimáticos da amilase e sucrase e diminuem a absorção intestinal da glicose, retardando a digestão dos carboidratos ingeridos. Não interferem na secreção de insulina e diminuem a hiperglicemia pós-prandial.

## Dose Tóxica

- Há poucos dados ainda relacionados à dose tóxica de novos hipoglicemiantes;
- A dose de 10 mcg de exenatida em voluntários saudáveis não induziu hipoglicemia. Da mesma forma, uma superdosagem de 17,4 mg de liraglutida não levou a hipoglicemia, porém induziu episódios intensos de náuseas e vômitos;
- A overdose de meglitinidas leva a hipoglicemia, com doses a partir de 4 mg de repaglinida. A ingestão de 3420 mg de nateglinida levou um adulto não diabético à hipoglicemia durante 6 horas.

Quadro 43 - Farmacocinética dos Antidiabéticos

| CLASSIFICAÇÃO                  | SUBSTÂNCIA    | PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA | VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO | LIGAÇÃO PROTEICA | METABOLISMO                        | MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO          | ELIMINAÇÃO                | MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO          |
|--------------------------------|---------------|---------------------------------|------------------------|------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Análogos da incretina          | Exenatida     | 2 h                             | 28 L/Kg                | Desconhecida     | Desconhecido                       | 2,4 h.<br>Duração de ação: 6-8 h | Renal                     | 2,4 h.<br>Duração de ação: 6-8 h |
|                                | Liraglutida   | 8-12 h                          | 13 L/Kg                | > 98%            | Em diversos órgãos                 | 13 h                             | Renal e fecal             | 13 h                             |
| Glitazonas                     | Pioglitazona  | 2-4 h                           | 0,63 L/Kg              | > 99%            | Hepático                           | 3-7 h                            | Renal e fecal             | 3-7 h                            |
|                                | Rosiglitazona | 1-3,5 h                         | 17,6 L/Kg              | 99,8%            | Hepático                           | 3-4 h                            | Renal e fecal             | 3-4 h                            |
| Meglitinidas                   | Repaglinida   | 1-1,5 h                         | 31 L/Kg                | > 98%            | Hepático                           | 11,5 h                           | Renal (10%) e fecal (90%) | 11,5 h                           |
|                                | Nateglinida   | 1-2 h                           | 10 L/Kg                | 98%              | Hepático                           | 1,5-3 h                          | Renal (90%) e fecal (10%) | 1,5-3 h                          |
| Inibidores de DPP-4            | Sitagliptina  | 1-4 h                           | 198 L/Kg               | 38%              | Hepático                           | 12,4 h                           | Renal                     | 12,4 h                           |
|                                | Vildagliptina | 1-2 h                           | 0,7 L/Kg               | 9,3%             | Hepático                           | 1,5 h                            | Renal                     | 1,5 h                            |
|                                | Linagliptina  | 1,5 h                           | 1110 L/Kg              | 70-80 h          | Hepático                           | 12 h                             | Renal (5%) e fecal (80%)  | 12 h                             |
|                                | Saxagliptina  | 2 h                             | 151 L/Kg               | < 10%            | Hepático                           | 2,5 h                            | Renal (75%) e fecal (22%) | 2,5 h                            |
| Inibidores da alfa-glucosidase | Acarbose      | 1 h                             | Desconhecido           | Desconhecida     | Bactérias e enzimas em intestinais | 2 h                              | Renal (34%) e fecal (51%) | 2 h                              |



## Manifestações clínicas

- **Análogos da incretina:** náuseas, vômitos intensos e hipoglicemia;
- **Glitazonas:** hipoglicemia e disfunção hepática.
- **Meglitinidas:** confusão mental, coma e acidose metabólica decorrentes de hipoglicemia;
- **Inibidores de DPP-4:** intoxicação grave é rara; o desenvolvimento de hipoglicemia é mais comum quando são utilizados em associação com outros medicamentos antidiabéticos;
- **Inibidores da alfa-glucosidase:** geralmente são os efeitos relacionados à exacerbação dos efeitos colaterais, como flatulência, diarreia e dor abdominal. Não costuma ocorrer hipoglicemia.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Suspeitar de intoxicação em paciente com história de uso e hipoglicemia, com exceção dos inibidores de DPP-4 e da alfa-glucosidase quando utilizados de forma isolada.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Níveis séricos têm pouca utilidade no atendimento emergencial e não são realizados. A análise qualitativa por CCD pode ser realizada em diagnósticos diferenciais.

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar glicose, eletrólitos, gasometria, função renal e hepática, ECG.

## Diagnóstico diferencial

Inclui condições que induzem à hipoglicemia:

### ▪ Outras intoxicações

Insulina, etanol, betabloqueadores, salicilatos.

### ▪ Outras condições

Insulinoma, doenças hipofisárias, desnutrição grave, hepatopatias, seps.

## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ■ Descontaminação

Lavagem gástrica + carvão ativado são indicados nas ingestões de grandes quantidades.

### ■ Antídoto

- Octreotide: indicado nas intoxicações por meglitinidas, quando o tratamento da hipoglicemia é refratário ao uso somente de glicose. A função é prevenir futuros episódios de hipoglicemia, portanto inicia-se somente a administração quando se chega ao estado euglicêmico com glicose;
- Dose: 50 a 100 mcg SC a cada 6 a 12 horas. Infusões IV de 50 a 125 mcg/h também podem ser utilizadas. Em crianças, utiliza-se 1 mcg/kg SC a cada 6 horas.

### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ■ Sintomáticos

- Glicose: administrar 0,5 a 1 g/Kg quando há hipoglicemia (1 a 2 mL/ Kg a 50% em adultos e a 25% em crianças);
- Realizar glicemia ( dextro) a cada 1 a 2 horas nas primeiras 8 a 12 horas; nas crianças, monitorar a glicemia por 24 horas;
- Hipoglicemia: administrar glicose 1 a 2 mL/Kg a 50 % em adultos e a 25% em crianças; deve-se manter a glicemia mínima de 60 mg/dL.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:

## Referências

EMA (European Medicines Agency). **BYETTA, INN-Exenatide**. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf). Acesso em: 8 jun. 2016.

WISHART, D.S.; et al. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Liraglutide**. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06655>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Nataglinide**. DrugBank. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00731>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Pioglitazone**. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01132>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Repaglinida**. DrugBank. disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00912>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Rosiglitazone**. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00412>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Saxagliptin**. DrugBank. disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06335>. Acesso em: 08 de jun. de 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Sitagliptin**. DrugBank. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01261>. Acesso em: 08 jun. 2016.

\_\_\_\_\_. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34 (Database issue): **Vildagliptin**. DrugBank. disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB04876>. Acesso em 08: jun. 2016.

## Sulfonilureias

### Visão geral

Constituem um importante grupo de fármacos secretagogos de insulina de uso oral, utilizados para o tratamento de diabetes mellitus do tipo II. Dividem-se em fármacos de:

- Primeira geração: Clorpromazida;
- Segunda geração: Glibenclamida, glicazida, glimepirida, glipizida.

### Quadro 44 - Apresentações das Sulfonilureias

| NOME GENÉRICO                             | NOME COMERCIAL | APRESENTAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Clorpromamida</b>                      | Diabinese®     | Caixa com 30 ou 100 comprimidos de 250 mg.                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Glibenclamida</b>                      | Daonil®        | Caixa com 30 comprimidos de 30 mg.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Glicazida</b>                          | Azukron MR®    | Caixa com 30 comprimidos de liberação modificada de 30 mg.                                                                                                                                                                                                                            |
|                                           | Diamcron®      | Caixa com 20 ou 60 comprimidos de 80 mg.                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                           | Diamcron MR®   | Caixas com 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação modificada de 30 mg.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Glimepirida</b>                        | Glimepirida    | Caixa com 30 comprimido de 1, 2 ou 4 mg.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Glimepirida associada à metformina</b> | Glucovance®    | Caixa com 10 ou 30 comprimidos contendo :<br>1000 mg de metformina e 5 mg de glibenclamida.<br>500 mg de metformina e 5 mg de glibenclamida.<br>500 mg de metformina e 2,5 mg de glibenclamida.<br>Caixa com 30 comprimidos contendo 250 mg de metformina e 1,25 mg de glibenclamida. |
| <b>Glipizida</b>                          | Glipizida      | Caixa com 30 comprimidos de 30 mg.                                                                                                                                                                                                                                                    |

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Estimula a secreção de insulina endógena pelas células beta pancreáticas e aumenta a sensibilidade periférica à insulina, levando a um quadro de hipoglicemia.

## Dose tóxica

- Pacientes não-diabéticos são mais suscetíveis aos efeitos hipoglicêmicos das sulfonilureias, mesmo em doses terapêuticas;
- A toxicidade aumenta se houver ingestão com outras substâncias capazes de induzir à hipoglicemia, como etanol, salicilatos, beta-bloqueadores, sulfonamidas e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs);
- As doses máximas diárias, de acordo com alguns agentes, são:
  - Clorpropamida: 500 mg;
  - Glipizida: 40 mg;
  - Glibenclamida: 20 mg

## Quadro 45 - Farmacocinética das Sulfonilureias

| SUBSTÂNCIA    | PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA | VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO | LIGAÇÃO PROTÉICA | METABOLISMO | ELIMINAÇÃO     | MEIA VIDA DE ELIMINAÇÃO                     |
|---------------|---------------------------------|------------------------|------------------|-------------|----------------|---------------------------------------------|
| Clorpropamida | 3-6 h                           | 0,11-0,18 L/Kg         | 60-90%           | Hepático    | Renal          | 25-60 h                                     |
| Glibenclamida | 2-4 h                           | 0,13-0,2 L/Kg          | 97-99%           | Hepático    | Biliar e renal | 2-4 h (com duração de ação entre 16-24 h)   |
| Glicazida     | 2-6 h                           | 17,8 L/Kg              | 95%              | Hepático    | Renal          | 12 h                                        |
| Glimepirida   | 2-3 h                           | 0,18 L/Kg              | 99%              | Hepático    | Renal          | 2-4 h (com duração de ação entre 16 e 24 h) |
| Glipizida     | 1-3 h                           | 0,12-0,26 L/Kg         | 98-99%           | Hepático    | Renal          | 2-4 h (com duração de ação entre 16 e 24 h) |

## Manifestações clínicas

As manifestações são decorrentes da hipoglicemia, que pode se instalar rapidamente ou mais tardiamente, dependendo do agente:

- **Intoxicação leve a moderada**  
Tremores, sudorese, náuseas, cefaleia, taquicardia.
- **Intoxicação grave**  
Alteração do estado mental, delirium, arritmias, convulsões, coma.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Suspeitar de intoxicação por sulfonilureia em paciente com história de uso e hipoglicemia.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Níveis séricos têm pouca utilidade no atendimento emergencial e não são realizados. A análise qualitativa por CCD pode ser realizada em diagnósticos diferenciais.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar glicose, eletrólitos, função renal e hepática, ECG.

## Diagnóstico diferencial

Incluem condições que induzem à hipoglicemia:

- **Outras intoxicações**  
Insulina, etanol, betabloqueadores, salicilatos.
- **Outras condições**  
Insulinoma, doenças hipofisárias, desnutrição grave, hepatopatias, sepse.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.



- **Descontaminação**

Lavagem gástrica e carvão ativado são indicados nas ingestões de grandes quantidades.

- **Antídoto**

- Octreotide: reservado para os pacientes refratários ao tratamento com glicose. A função é prevenir futuros episódios de hipoglicemia, portanto inicia-se somente a administração quando se chega ao estado euglicêmico com glicose.
  - Adultos: 50 a 100 mcg SC a cada 6 a 12 horas. Infusões IV de 50 a 125 mcg/h também podem ser utilizadas;
  - Crianças: 1 mcg/kg SC a cada 6 horas.

- **Medidas de eliminação**

- Alcalinização urinária: aumenta a eliminação renal de clorpropamida.

- **Sintomáticos**

- Glicose: Quando há hipoglicemia administrar 0,5 a 1 g/Kg.
  - Adultos: 1 a 2 mL/ Kg a 50%;
  - Crianças: 1 a 2 mL/ Kg a 25%.
- Realizar glicemia (dextro) a cada 1 a 2 horas nas primeiras 8 a 12 horas; nas crianças, monitorar a glicemia por 24 horas;
- Hipoglicemia: administrar glicose 1 a 2 mL/Kg a 50 % em adultos e a 25% em crianças; deve-se manter a glicemia mínima de 60 mg/dL.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por insulina e drogas hipoglicemiantes orais [antidiabéticos] - T38.3**

## Referências

BOSSE, G. M. Antidiabetics and Hypoglycemics. . In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.720-731, 2015.

KIM-KATZ, S. Agentes Antidiabéticos. In: Olson, K.R. **Manual de toxicologia clínica**, 6 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, p. 80-84, 2014.

MIDROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Sulfonylurea And Related Drugs. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 14 jun 2016.

OPEN SOURCE CLINICAL TOXICOLOGY CURRICULUM. Sulfonylureas. In: **Wikitox**. Disponível em: <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.1.7.1.2+Sulphonylureas>. Acesso em: 14 jun 2016.



# Intoxicação por álcoois tóxicos

# 6

## Metanol

### Visão geral

O metanol pode estar presente como adulterante do álcool combustível e como contaminante na fabricação de bebidas clandestinas. Também utilizado em fluidos de limpadores de para-brisa e como um dos componentes em mistura de solventes.

A intoxicação ocorre pela biotransformação do metanol em ácido fórmico, levando à acidose metabólica, cegueira e morte. É a principal causa de intoxicação por álcoois tóxicos.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- É biotransformado pela mesma via do etanol pela enzima álcool-desidrogenase em formaldeído e, posteriormente, pela enzima aldeído-desidrogenase em ácido fórmico;
- Os produtos da biotransformação irão determinar grave acidose metabólica com ânion gap elevado ( $>12$ ) e lesões do nervo óptico e do SNC que são por vezes irreversíveis.

### Dose tóxica

- A dose oral letal de metanol é estimada em 30 a 240 mL (20 a 150 g);

- A dose tóxica mínima é de aproximadamente 100 mg/Kg.
- Uma concentração sérica de metanol de 25 mg/dL indica necessidade de antídoto.

## Farmacocinética

### ▪ **Absorção**

Rapidamente absorvido por via oral.

### ▪ **Distribuição**

- Rapidamente distribuído pelos fluídos corporais: Vd de 0,6 a 0,77 L/Kg;
- Não se liga às proteínas plasmáticas.

### ▪ **Metabolismo**

- É lentamente metabolizado pela álcool-desidrogenase com cinética de ordem zero, a um décimo da velocidade de metabolização do etanol.

### ▪ **Eliminação**

- Apenas cerca de 3% do etanol é excretado inalterado pelos rins, e menos de 10 a 20% através da respiração;
- Meia-vida: varia de 2,5 a 87 h, dependendo da concentração do metanol no soro. Quanto mais elevado é o nível de metanol no soro, mais prolongada é a sua meia-vida. Esta também será mais longa se o metabolismo estiver bloqueado pelo etanol ou fomepizol;
- A meia-vida do ácido fórmico varia de 1,9 a 9,3 h; durante a diálise, sua meia-vida diminui para 1,5 a 3,1 h.



## Diagnóstico

### ▪ Clínico

História clínica com relato de dor abdominal, náuseas e vômitos e visão turva com início após algumas horas da ingestão de bebida alcoólica, ingestão de bebidas alcoólicas de procedência duvidosa ou álcool para limpeza ou etanol combustível.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- Realizar alcoolemia (metanol e etanol) por cromatografia gasosa a cada 6 a 12 horas. Este é o método para confirmação e avaliação da gravidade da intoxicação. Valores de 20 a 25 mg/dL de metanol na ausência de etanol indicam tratamento com antídotos.

#### ° Laboratorial geral

- Outros exames são necessários e podem ajudar o diagnóstico na ausência da dosagem sanguínea da alcoolemia:
  - \* Gasometria arterial e pH, glicemia, sódio, potássio, cloro, osmolaridade sérica (OS), funções hepática e renal;
  - \* O *gap osmolar* (GO) e o *ânion gap* (AG) são úteis no diagnóstico da ingestão de álcool tóxico. Um GO > 10 mOsm com um AG > 12 sugerem a ingestão de álcool tóxico;
  - \* Fórmulas:
    - \*  $OC = 2 \times Na \text{ (mEq/L)} + \text{Glicose (mg/dL)} / 18 + U \text{ (mg/dL)} / 2.8$  (osmolaridade calculada).
    - \*  $GO = OM - OC$  (GO = osmolaridade medida - osmolaridade calculada).
    - \*  $AG = (NA + K) - (HCO_3 + CL)$ .
  - \* Tomografia ou Ressonância magnética de crânio na intoxicação por metanol podem mostrar necrose bilateral do putâmen e hemorragia dos gânglios da base.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

Por outros álcoois tais como etanol e etilenoglicol, por isoniazida, etc.

### ▪ Outras condições

Situações clínicas que resultem em acidose metabólica grave com *ânion gap* elevado, tais como a cetoacidose diabética.



## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.
- Corrigir a acidose metabólica com bicarbonato de sódio IV caso pH sanguíneo  $< 7,30$ . Em pacientes com acidose grave, corrigi-la agressivamente;
- Corrigir outras alterações metabólicas existentes.

### ■ Descontaminação

- Lavagem gástrica e carvão ativado não têm indicação;
- Deve-se considerar o esvaziamento gástrico, no caso de ingestão recente de grande quantidade.

### ■ Antídoto

- Tanto o etanol como o fomepizol são indicados para o tratamento da intoxicação;
- Etanol é o disponível e utilizado rotineiramente no Brasil, como produto formulado;
- Fomepizol (ainda não está disponível no Brasil);
- Ambos saturam a enzima álcool-desidrogenase prevenindo a formação de metabólitos tóxicos a partir do metanol, que será eliminado por via renal inalterado;
- Pacientes com história de ingestão recente e ainda assintomáticos podem aguardar até 2 horas o resultado de alcoolemia e gasometria arterial, para início do antídoto;
- Os antídotos estão indicados nas seguintes situações:
  - Pacientes sintomáticos, com histórico de ingestão de álcool tóxico, e com um ânion gap  $> 12$  e/ou um gap osmolar  $> 10$ ;
  - Pacientes com uma concentração de metanol no sangue maior que 20 a 25 mg/dl na ausência de etanol;
  - O etanol deve ser administrado para manter uma concentração sérica de 100 a 150 mg/dL.
- Apresentação do etanol absoluto: Ampolas de 10 mL formuladas, 1 mL = 0,8 g de etanol ou 1,25 mL = 1 g de etanol.
  - **Dose de ataque**
    - \* 0,8 g/Kg ou 0,16 mL/Kg de etanol absoluto (100%)

IV em 1 hora. Diluir em SG 5% para uma solução a 10% de etanol.

□ **Dose de manutenção**

- \* 130 mg/Kg/h ou 0,16 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão;
  - \* Em etilistas crônicos fazer 150 mg/Kg/h ou 0,18 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão;
  - \* Em caso de hemodiálise fazer 250 a 350 mL/Kg/h ou 0,31 a 0,43 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão.
  - \* Sempre diluir em SG 5% para uma solução a 10% de etanol;
  - \* Manter o etanol até que a concentração de metanol esteja abaixo de 20 mg/dL.
- O etanol pode também ser administrado VO na forma de bebida alcoólica diluída a 20% em água ou suco de fruta;
  - Se disponível, o fomepizol deve substituir o etanol;
  - Apresentação do fomepizol: ampolas de 1,5 mL com 1 mg por mL.

□ **Dose de ataque**

- \* 15 mg/Kg diluído em 100 mL de SF 0,9% IV em 30 minutos.

□ **Dose de manutenção**

- \* 4 doses de 10 mg/Kg a cada 12 horas e se necessário dose adicional de 15 mg/Kg a cada 12 horas diluída em SF 0,9% 100 mL IV;
- \* Manter o fomepizol até que a concentração de metanol esteja abaixo de 20 mg/dL.

## Medidas de eliminação

- A administração de ácido fólico na dose de 1 mg/Kg até 50 mg diluídos em 100 mL de SG 5% IV a cada 4 horas aumenta a transformação do ácido fórmico em dióxido de carbono e água;
- Hemodiálise: Está indicada em pacientes com acidose grave, alterações visuais, falência renal, alterações de eletrólitos não responsivas ao tratamento convencional, instabilidade hemodinâmica refratária ao tratamento convencional ou com metanol acima de 50 mg/dL; devendo-se manter o uso do antídoto – etanol ou fomepizol – e do ácido fólico.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE:
  - ° **Efeito tóxico do Metanol (álcool metílico) - T 51.1**

## Referências

ANDERSON, I.B. Chapter 102. Methanol. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069916>. Acesso em: 05 mar. 2015.

JIRANANTAKAN, T.; ANDERSON, I.B. Chapter 68. Ethylene glycol and other glycols. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069882>. Acesso em: 05 mar. 2015.

MATTEUCCI, M.J. Chapter 89. Isopropyl Alcohol. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069903>. Acesso em: 05 mar. 2015.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Methanol. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 06 mar. 2015.

WINENER, S.W. Toxic alcohol, In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1346-1357, 2015.

## Etilenoglicol

### Visão geral

- Utilizado na indústria para produção de resinas, tintas e vernizes e também como agente de arrefecimento em motores de combustão;
- O etilenoglicol pode ser consumido intencionalmente por etilistas crônicos como um substituto do álcool, ou acidentalmente por crianças, devido tanto à sua cor chamativa como ao seu sabor adocicado;
- Líquido de sabor doce, normalmente encontrado em anticongelantes. Apesar dos casos notificados de intoxicação não serem tão frequentes, são tão graves quanto os de metanol.

### Mecanismo dos efeitos tóxicos

- Sua toxicidade decorre da ação dos metabólitos produzidos a partir da ação da álcool-desidrogenase (ADH) produzindo glicaldeído e então da aldeído-desidrogenase produzindo ácido glicólico, glioxílico, ácido oxálico, glicina e alfa-hidroxi-beta-cetoadipato;
- Estes metabólitos, junto com o excesso de ácido láctico, são responsáveis pela acidose metabólica e pelo aumento do ânion gap;
- O oxalato precipita-se como cristais insolúveis de oxalato de cálcio podendo levar à hipocalcemia, prolongamento do intervalo QT e raramente à arritmias ventriculares;
- Pode ocorrer também deposição de oxalato de cálcio nos túbulos renais causando insuficiência renal aguda retardada até 24 a 72 horas após ingestão.

### Dose tóxica

A dose letal estimada é de 1,4 mL/Kg.

### Farmacocinética

- **Absorção**  
Bem absorvido por via oral.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,6 a 0,8 L/Kg;
  - Ligação proteica: Não se liga a proteínas plasmáticas.

- **Metabolismo**

Realizado no fígado, principalmente pela álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase.

- **Eliminação**

- Meia-vida: De 3 a 5 horas;
- Na presença de etanol ou fomepizol, ambos bloqueiam o metabolismo do etilenoglicol, a eliminação é inteiramente renal com uma meia-vida de 17 horas.

## Manifestações clínicas

- Inicialmente, os pacientes apresentam sinais de intoxicação alcoólica comuns, como ataxia, sedação, desinibição e náuseas;
- Após um período de 4 a 12 horas da exposição, ocorre acidose metabólica com ânion gap aumentado ( $>12$ ), hiperventilação, convulsões, coma e arritmias cardíacas;
- Pode ocorrer também edema agudo pulmonar e edema cerebral;
- A insuficiência renal é comum, porém habitualmente reversível;
- As alterações visuais que podem estar presentes na intoxicação por metanol, aqui estão ausentes e o exame de fundo de olho é normal;
- A urina encontra-se fluorescente e é possível encontrar cristais de oxalato de cálcio. A paralisia de nervos cranianos pode ocorrer de 5 a 20 dias após a ingestão.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.

- **Laboratorial**

- **Laboratório específico**

- O ideal é medir o nível sérico do etanol e do etilenoglicol.

- **Laboratório geral**

- Outros exames são necessários e podem ajudar o diagnóstico na ausência da dosagem sanguínea da alcoolemia:
  - \* Gasometria arterial e pH, cálcio sérico, glicemia, sódio, potássio, cloro, osmolaridade sérica (OS), funções hepática e renal;
  - \* O gap osmolar (GO) e o ânion gap (AG) são úteis no

diagnóstico da ingestão de álcool tóxico, um GO > 10 mOsm com um AG > 12 sugerem a ingestão de álcool tóxico.

\* Fórmulas:

1.  $AG = (Na + K) - (HCO_3 + Cl)$ .
  2.  $GO = OM - OC$  (GO = osmolaridade medida - osmolaridade calculada).
  3.  $OC = 1,86 \times Na \text{ (mEq/L)} + \text{Glicose (mg/dL)}/18 + \text{Ureia (mg/dL)}/2.8$  (osmolaridade calculada).
- A análise urinária pode revelar a presença de cristais de oxalato de cálcio, sinal usualmente observado tardiamente - em torno de 48 horas após a intoxicação. Observar a urina com uma lâmpada UV (Wood) em um quarto escuro: presença de coloração esverdeada sugere intoxicação (deve ser feito um teste controle; não é um método confirmatório);
  - Na ausência de alterações neurológicas ao exame físico, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada de crânio provavelmente não contribuem para o diagnóstico da intoxicação;
  - ECG.

#### ▪ Diagnóstico diferencial

##### ◦ Outras intoxicações

- Exposição aos outros álcoois tais como etanol, isopropanol, etc.

##### ◦ Outras condições

- Situações clínicas que resultem em acidose metabólica grave, como por exemplo a cetoacidose diabética.

## Tratamento

#### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- Corrigir a acidose metabólica com bicarbonato de sódio IV caso pH sanguíneo < 7,30. Em pacientes com acidose grave, corrigi-la agressivamente. Corrigir outras alterações metabólicas existentes.



## ▪ Descontaminação

- Lavagem gástrica e carvão ativado não têm indicação;
- Deve-se considerar o esvaziamento gástrico em ingestão recente de grande quantidade.

## ▪ Antídoto

- Tanto o etanol como o fomepizol são indicados para o tratamento da intoxicação;
- Etanol é o disponível e utilizado rotineiramente no Brasil;
- Fomepizol (ainda não está disponível no Brasil);
- Ambos saturam a enzima álcool-desidrogenase prevenindo a formação de metabólitos tóxicos a partir do etilenoglicol;
- Pacientes com história de ingestão recente e ainda assintomáticos, podem aguardar até 2 horas o resultado da alcoolemia e gasometria arterial, para início do antídoto;
- Os antídotos estão indicados nas seguintes situações:
  - Pacientes sintomáticos, com histórico de ingestão de álcool tóxico, e com um ânion gap  $> 12$  e/ou um gap osmolar  $> 10$ ;
  - Nível de etilenoglicol superior a 20 mg/dL;
  - **Etanol**

\* O etanol deve ser administrado para manter uma concentração sérica de 100 a 150 mg/dL. Apresentação do etanol absoluto: 1 mL = 0,8 g de etanol ou 1,25 mL = 1 g de etanol. Ampolas de 10 mL formuladas.

### \* Dose de ataque:

1. 0,8 g/Kg ou 0,16 mL/Kg de etanol absoluto (100%) IV em 1 hora. Diluir em SG 5% para uma solução a 10% de etanol.

### \* Dose de manutenção:

1. 130 mg/Kg/h ou 0,16 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão;
2. Em etilistas crônicos fazer 150 mg/Kg/h ou 0,18 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão;
3. Em caso de hemodiálise fazer 250 a 350 mL/Kg/h ou 0,31 a 0,43 mL/Kg/h de etanol absoluto IV em bomba de infusão;
4. Sempre diluir em SG 5% para uma solução a 10% de etanol;
5. Manter o etanol até que a concentração de etilenoglicol esteja abaixo de 20 mg/dL;



6. O etanol pode também ser administrado VO na forma de bebida alcoólica diluída a 20% em água ou suco.
  - Se disponível, o fomepizol deve substituir o etanol.
    - **Fomepizol**
      - \* Apresentação do fomepizol: ampolas de 1,5 mL com 1 mg por mL.
      - \* **Dose de ataque**
        1. 15 mg/Kg diluída em 100 mL de SF 0,9% IV em 30 minutos.
      - \* **Dose de manutenção**
        1. 4 doses de 10 mg/Kg a cada 12 hora e, se necessário, dose adicional de 15 mg/Kg a cada 12 hora, diluída em SF 0,9% 100 mL IV.
      - \* Manter o fomepizol até que a concentração de etilenoglicol esteja abaixo de 20 mg/dL.
    - A administração de tiamina e piridoxina na dose de 100 mg diluídas a 10% em SF 0,9% IV de 6/6 horas aumenta o metabolismo do etilenoglicol para cetoadipato e glicina, que são metabólitos com menor toxicidade.

## Medidas de eliminação

- Hemodiálise está indicada em pacientes com:
  - Suspeita de intoxicação por etilenoglicol com acidose metabólica grave que não responde à terapia;
  - Intoxicação por etilenoglicol acompanhada por insuficiência renal;
  - Concentração sérica de etilenoglicol superior a 50 mg/dL;
  - Deve-se manter o uso do antídoto – etanol ou fomepizol – e a tiamina e piridoxina durante a hemodiálise.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena: FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE:
  - **Efeito tóxico de outros álcoois- T 51.8.**

## Referências

ANDERSON, I.B. Chapter 102. Methanol. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069916>. Acesso em: 05 mar. 2015.

JIRANANTAKAN, T.; ANDERSON, I.B. Chapter 68. Ethylene glycol and other glycols. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069882>. Acesso em: 05 mar. 2015.

MATTEUCCI, M.J. Chapter 89. Isopropyl Alcohol. In: OLSON, K.R. eds. **Poisoning & Drug Overdose**, 6ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069903>. Acesso em: 05 mar. 2015.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. 2013. Methanol. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em 06 mar. 2015.

WINENER, S.W. Toxic alcohol, In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1346-1357, 2015.



# Intoxicação por metais

# 7

## Chumbo

### Visão geral

O chumbo (Pb), do latim *plumbum*, é um elemento de ocorrência natural, pesado, macio, maleável e mau condutor de eletricidade, abundante na crosta terrestre e geralmente encontrado na forma de outros minerais. É um cátion divalente, que está amplamente distribuído e é encontrado livre ou em associação com outros elementos. É um metal tóxico, amplamente utilizado no meio industrial, doméstico, farmacêutico, em construção civil e em mineração, além de ter grande evidência no uso como manta protetora para as ondas eletromagnéticas de raio-X.

É relativamente resistente aos ácidos sulfúrico e clorídrico mas, em ácido nítrico, se dissolve lentamente. A intoxicação humana pelo chumbo é denominada saturnismo ou plumbismo.

### Apresentações

Suas fontes naturais incluem as emissões vulcânicas, marítimas e do intemperismo geoquímico. Outras formas de exposição incluem:

- os processos de extração, concentração e refino de minérios contendo chumbo;
- fundição de chumbo, latão e bronze;
- produção de cristais e cerâmicas;
- operações com uso de maçarico em materiais de chumbo ou revestidos de tinta à base de chumbo;

- reparo de radiadores de carro; jateamento de tintas antigas à base de chumbo;
- soldas à base de chumbo;
- produção de pigmentos ou operações de lixamento/polimento de materiais contendo chumbo;
- residência vizinha de empresas que manuseiam ou manusearam chumbo;
- presença de projéteis de arma de fogo alojados no organismo;
- ingestão acidental de água ou alimentos contendo ou contaminados com chumbo,
- contato com solo contaminado com pesticidas contendo chumbo
- eliminações atmosféricas resultantes da combustão de gasolina, entre outros.

É encontrado nas formas orgânica (principalmente como chumbo tetraetila e tetrametila, sendo o tetraetila antigamente adicionado à gasolina como agente antidetonante) e inorgânica (sais e óxidos de chumbo, utilizados em tintas, canos, munições, cerâmica, jóias, etc).

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Em termos biomoleculares, o chumbo age de três maneiras principais:

- Ligação a diversas proteínas estruturais, enzimáticas e receptoras;
- Interferência em diversas vias metabólicas, principalmente mitocondriais e de segundo-mensageiros que regulam o metabolismo de energia celular;
- Efeitos mutagênicos in vitro e carcinogênicos em ratos.

No cérebro, o cálcio é um componente crítico de numerosas funções bioquímicas e metabólicas e o chumbo tem a capacidade de mimetizar e competir com o cálcio alterando essas funções:

- bloqueia a entrada de cálcio para os terminais nervosos, inibe as ATPases do cálcio, sódio e potássio, afetando o transporte de membrana;
- inibe a utilização de cálcio pelas mitocôndrias diminuindo a produção de energia essencial às funções cerebrais
- interfere com os receptores do cálcio acoplados a segundos mensageiros.

A exposição crônica pode causar efeitos cardiovasculares, hematológicos, neuropsiquiátricos, reprodutivos e renais, bem como efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento.

## Dose tóxica

Não é possível definir os níveis tóxicos, visto a possibilidade de sintomatologia com índices variados, dependentes de fatores relacionados ao paciente (faixa etária, condições de saúde, tolerância, etc), das características de exposição (intervalo de tempo, concentração, valores de referência regional), entre outros fatores.

A intoxicação aguda é rara, mas pode ocorrer morte 1 a 2 dias após a ingestão de 10 a 30 g de chumbo;

## Farmacocinética

### ▪ Absorção

- O chumbo não é biotransformado, e sim, complexado por biomoléculas, sendo diretamente absorvido, distribuído e excretado. Os compostos inorgânicos do chumbo são bem absorvidos por inalação (50 à 70%, dependendo do tamanho das partículas inaladas, densidade, forma química, solubilidade, ritmo respiratório e duração da exposição) e até 16% do chumbo ingerido por adultos pode ser absorvido. Em crianças, o percentual absorvido através da via digestiva é de 50%. Sua absorção é lenta e pode variar de acordo com característica etária, condições fisiológicas e nutricionais do indivíduo exposto;
- Os compostos orgânicos são lipossolúveis, podendo, assim, ser absorvidos por via cutânea e respiratória, e prevalecem os transtornos nervosos após sua absorção. Já o chumbo inorgânico, após a absorção, atua no organismo da mesma forma;
- A absorção gastrointestinal ocorre no intestino delgado e tanto a absorção quanto a deposição óssea é influenciada pela dieta do indivíduo exposto, tais como ingestão de cálcio (Ca), ferro (Fe), fósforo (P) e proteínas.

### ▪ Distribuição

- Uma vez absorvido, o chumbo é distribuído para o sangue (com meia-vida de 37 dias, 90% nos glóbulos vermelhos), nos tecidos moles (principalmente no fígado e rins, com meia-vida de 40 dias) e nos tecidos mineralizados (ossos e dentes, com meia-vida de 27 anos - o maior depósito corporal do metal, que armazena 90 a 95% do chumbo presente no corpo). A distribuição do metal no organismo independe da via de absorção.



- A distribuição do chumbo pelo organismo depende de sua taxa de transferência da corrente sanguínea para os diferentes órgãos e tecidos. Entre crianças e adultos existem inúmeras diferenças relacionadas à idade. Em adultos, os ossos contêm cerca de 90 a 95% do conteúdo corpóreo total de chumbo, enquanto 80 a 90% são encontrados nas crianças. Embora a concentração de chumbo em sangue seja menor que 2% do seu total no organismo, de 90 a 99,8% do metal está ligado à membrana e frações de proteínas das células vermelhas (principalmente hemoglobina);
- Como o chumbo é qualitativamente um análogo biológico do cálcio, sua entrada e liberação do esqueleto são, em parte, controladas por muitos dos mecanismos que regulam a homeostase do mineral;
- A concentração do chumbo em SNC é de extrema importância toxicológica. Ocorre com maior intensidade em fetos do que em crianças no período pós-natal e tem predominância em cerebelo, hipocampo, córtex cerebral e medula;
- O chumbo orgânico pode ser biotransformado a chumbo inorgânico pelo sistema hepático. O chumbo inorgânico não é metabolizado, no entanto pode sofrer conjugação com a glutatona;
- Crianças de até dois anos de idade retêm 34% da quantidade total de chumbo absorvido, enquanto que esta retenção é de apenas 1% em adultos.

## ▪ Excreção

- A excreção do chumbo é extremamente lenta, o que favorece a sua acumulação no organismo. Depois da ingestão, aproximadamente 90% do chumbo que não é absorvido pela via gastrointestinal é excretado nas fezes. Os rins filtram o chumbo inalterado, sendo possível o transporte tubular ativo se houverem altos níveis do metal absorvido. A taxa de excreção depende da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, sendo o rim responsável por aproximadamente 75% da eliminação do metal. Cerca de 25 à 30% do chumbo absorvido terá excreção biliar e, 8%, através do suor, cabelo e unhas.

## Manifestações Clínicas

Variam conforme a via de exposição, duração do contato e concentração do chumbo no ambiente.



São inespecíficas, não podendo ser consideradas características da intoxicação por chumbo inorgânico - isoladamente ou associadas; são mais evidentes no sistema nervoso central e periférico, no sistema hematopoiético, renal e ósseo. A exceção são as linhas de Burton, sinal específico do plumbismo caracterizado por linhas de coloração azul-acinzentada ao longo das gengivas, no colo dos incisivos e dos caninos, por deposição local de sulfeto de chumbo.

- **Ingestão aguda**

- Quando o chumbo é ingerido em grandes quantidades, pode haver dor abdominal, anemia hemolítica, hepatite e encefalopatia.

- **Intoxicação subaguda ou crônica**

- **Efeitos Constitucionais:** fadiga, mal-estar, irritabilidade, anorexia, insônia, perda de peso, redução da libido, artralgias e mialgias;
- **Efeitos Neurológicos:** A encefalopatia pode ocorrer em crianças e adultos, tanto aguda como cronicamente, porém as crianças são mais suscetíveis do que os adultos aos efeitos da encefalopatia sobre o sistema nervoso central. O curso clínico da encefalopatia aguda pelo chumbo varia, dependendo da idade e da condição geral do paciente, da quantidade absorvida, do tempo de exposição e de certos fatores concomitantes, como o alcoolismo crônico. Desenvolve-se somente após doses maciças e é rara quando os níveis de Pb-S estão abaixo de 100 µg/dL. Pode haver vômitos, apatia, ataxia, incoordenação, confusão mental, cefaleia, alucinações, vertigens, tremores, convulsões, paralisias, delírio e coma. Em casos graves, pode ocorrer edema cerebral e aumento da pressão intracraniana. Pode resultar em morte de 1 a 2 dias após o início dos sintomas. A encefalopatia crônica pode ser residual ou resultante da exposição prolongada ao Pb. Podem ser afetadas as funções da memória e do aprendizado em todos os ciclos da vida. Quadros de intoxicação leve à moderada podem cursar com comprometimento cognitivo leve, cefaleia, fadiga, perda de memória, perda da concentração e atenção, alterações de humor - com irritabilidade, depressão, insônia ou sonolência excessiva. Em crianças pequenas ocorrem deficiências neurocomportamentais e no quociente de inteligência. Quadros de intoxicação grave podem cursar com distúrbios de comportamento evidentes (paranoia, delírios e alucinações), alterações da marcha, equilíbrio e agitação psicomotora. A evolução

é insidiosa. Ocorre neuropatia periférica tardiamente, sendo mais comum em membros superiores. Os nervos sensoriais são menos afetados que os motores, e mais comumente nos adultos. Pode haver debilidade nos músculos extensores, hiperalgesia, analgesia e anestesia da área afetada. Quadros crônicos podem apresentar parestesias e perda de força muscular nas extremidades;

- ° **Efeitos Renais:** A exposição aguda ou crônica ocasiona dano reversível no túbulo proximal e uma lenta e progressiva insuficiência renal. Com contínua exposição ao chumbo a nefropatia aguda (reversível) pode evoluir para uma nefrite crônica. A nefropatia irreversível é caracterizada por esclerose vascular e glomerular, atrofia ou hiperplasia das células tubulares e fibrose intersticial progressiva;
- ° **Efeitos Gastrointestinais:** A cólica é um efeito inicial no quadro de intoxicação por chumbo em exposição ocupacional ou aguda em níveis elevados, e pode sugerir quadro de abdome agudo. Nos quadros agudos e sub-agudos as cólicas abdominais não respondem a antiespasmódicos. Podem haver náuseas, vômitos, constipação/diarreia, dispepsia, gastrite e anorexia. Vômitos intermitentes, anorexia e dor abdominal também podem ocorrer em quadros crônicos, além de queimação epigástrica;
- ° **Efeitos Osteomusculares:** em adultos, pode afetar o metabolismo no período da menopausa, contribuindo para o desenvolvimento da osteoporose. Em crianças pode ocorrer deficiência no crescimento ósseo e de estatura. Quadros de intoxicação leve à moderada podem cursar com mialgias e artralgias. Quadros crônicos podem evoluir com mialgia generalizada ou principalmente em panturrilhas. Em crianças cronicamente expostas, o efeito do chumbo no metabolismo dos ossos longos pode ser identificado como uma banda densa radiopaca na parte distal das metáfise, onde há acúmulo de cálcio na região, não chumbo. Em adultos, apesar do Pb ter grande afinidade óssea e se acumular de forma praticamente definitiva nos ossos, a quantidade incorporada não é suficiente para promover radiopacidade suficiente para ser detectada ao exame radiológico;
- ° **Efeitos Hematológicos:** há diminuição nos níveis de hematócrito e hemoglobina; anemia normocítica e normocrônica - mesmo não associada à deficiência de ferro, pode ser leve a moderada em adultos e possivelmente grave em crianças, evidencia-se tardiamente e quando o nível de Pb-S perdura

com aumento significativo. Há depósito de RNA basófilo nas hemácias;

- **Efeitos Reprodutivos:** quadros de intoxicação leve à moderada podem cursar com aborto espontâneo e anormalidades no esperma (morfologia e número de espermatozoides). Em casos crônicos pode haver perda da libido;
- **Efeitos Cardiovasculares:** hipertensão;
- **Efeitos Endócrinos:** hipotireoidismo.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

- Considerar intoxicação por chumbo em qualquer paciente com achados multissistêmicos como dor abdominal, cefaleia, anemia e, algumas vezes, neuropatia motora e insuficiência renal. A suspeita de encefalopatia pode ser realizada quando há delirium ou convulsões na presença de anemia. Sempre considerar os dados epidemiológicos.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Dosagem de chumbo no sangue (plumbemia - PbS) ou na urina (plumbúria - PbU) - coletar as amostras em tubos especiais livres de chumbo. Observar jejum de 4 horas e utilizar tubo com a tampa verde, heparinizado e sem gel.
  - \* Crianças: níveis séricos de Pb entre 20 e 44 mcg/dL podem estar associados a alterações comportamentais e cognitivas crônicas; > 44 mcg/dL possuem alta probabilidade de sintomas e lesões graves de SNC de caráter subagudo e crônico.
  - \* Adultos:
    - \* A encefalopatia e a nefropatia ocorrem geralmente com níveis acima de 100 mcg/dL;
    - \* Níveis sanguíneos superiores a 80 mcg/dL estão relacionados a séria intoxicação, incluindo fortes cólicas abdominais e nefropatia;
    - \* Níveis sanguíneos entre 60 e 80 mcg/dL estão geralmente associados a sintomas gastrointestinais e efeitos renais subclínicos;

- \* Níveis sanguíneos entre 25 e 60 mcg/dL podem estar associados a cefaleia, irritabilidade, dificuldade de concentração, e outros efeitos psiquiátricos;

° **Laboratorial geral**

- Função renal, hemograma, eletrólitos, aumento de protoporfirina IX na forma livre (EP) ou zincada (ZPP), diminuição na atividade da ácido deltaminolevulínico desidratase (ALA-D), aumento de ácido deltaminolevulínico (ALA-U) e coproporfobilinogênio (CPU) na urina. A interpretação das dosagens e porfirinas obtidos depende da comparação com valores de referência (VR) e de valores de tolerância biológica (indicadores biológicos de exposição - IBE) - estando estes últimos correlacionados com limites de tolerância ambientais (LTA). A exposição poderá ser classificada como ocupacional ou ambiental, com valores limites diferentes.

**Quadro 46** - Valores laboratoriais de chumbo, de acordo com NR-7, 1994, MT/Br.

| AGENTE TÓXICO | ANALITO                             | AMOSTRA BIOLÓGICA                                                                                        | MÉTODO                                                                        | VALOR DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE                                               | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Chumbo</b> | Ácido delta-aminolevulínico - ALA-U | <b>Urina</b><br>10mL de urina recente (urina início ou final da jornada de trabalho).                    | Colorimétrico<br>–<br>Espectrofotometria uv/vis                               | até 4,5mg/g de creatinina                                                        | Elevações de ALA-U são observadas quando o Pb no sangue > 35 a 45 mcg/dL                                                                                |
|               | Chumbo (PbS)                        | <b>Sangue</b><br>2,0mL de sangue total (heparina).                                                       | Espectrofotometria de absorção atômica (forno de grafite com corretor Zeeman) | Até 40,0 mcg/dL.<br>PbS acima de 30mcg/dL - exposição significativa (OMS)        | É o melhor teste para detecção de exposição ao metal                                                                                                    |
|               | Chumbo (PbU)                        | <b>Urina</b><br>10,0mL de urina (urina início ou final jornada de trabalho - urina recente - urina 24h). | Espectrofotometria de absorção atômica (forno de grafite com corretor Zeeman) | Até 40,0 mcg/dL.                                                                 | Indicador biológico de exposição recente menos exato que o Pb-S em função das flutuações em sua excreção.                                               |
|               | Coproporfirinas                     | <b>Urina</b><br>50,0mL de urina (urina recente - urina 24h).                                             | Colorimétrico<br>–<br>Espectrofotometria uv/vis                               | Normais - até 100 mcg/g de creatinina<br>Exposição - até 250 mcg/g de creatinina | Indicador tardio de intoxicação, estando elevado quando o chumbo sanguíneo encontra-se maior que 40 a 60 mcg/dL - menos sensível e específico que ALA-U |

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Por outros metais, mercúrio, arsênico, etc.

- **Outras condições**

Descartar outras causas de dor abdominal, anemia, neuropatia periférica e encefalopatia, incluindo etiologias infecciosas e nutricionais, pancitopenia e displasias de medula óssea.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

- Ingestão aguda: em crianças, ocasionalmente, pode ser indicada irrigação intestinal;
- Considerar a remoção endoscópica ou cirúrgica de corpos estranhos contendo chumbo;
- Exposição cutânea ou ocular: remover roupas e objetos contaminados e lavar com água sabão.

- **Antídoto**

O tratamento com quelantes reduz as concentrações sanguíneas de chumbo e aumenta a sua excreção urinária. A sua indicação depende da idade do paciente, dos exames laboratoriais e da sintomatologia, embora a redução da exposição seja a providência mais importante.

- **Adultos**

- Com encefalopatia ou sintomas sugestivos de encefalopatia ou nível sérico de chumbo > 100 mcg/dL.
  - \* Administrar BAL 4 mg/Kg IM a cada 4 horas por 5 dias; após a segunda dose do BAL administrar EDTA cálcico dissódico na dose de: 50 a 75 mg/Kg/por dia IV, em infusão contínua ou dividido em 2 a 4 doses.
- Com sintomas leves ou nível sanguíneo de 70 a 100 mcg/dL: administrar DMSA Succimer 10 mg/Kg VO 3 X ao dia por 5 dias e após 2 x dia por 14 dias;

- Pacientes assintomáticos e com nível sanguíneo < que 70 mcg/dL, não indicada a quelação de rotina.
- ° **Crianças**
  - Com encefalopatia ou sintomas sugestivos de encefalopatia ou nível sérico de chumbo > 69 mcg/dL.
    - \* administrar BAL 4 mg/Kg IM a cada 4 horas por 5 dias; após a segunda dose do BAL administrar EDTA cálcico dissódico na dose de: 50 a 75 mg/Kg/ por dia IV, em infusão contínua ou dividido em 2 a 4 doses.
  - Assintomáticos e com nível sanguíneo de 45-69 mcg/dL: administrar DMSA Succimer 10 mg/Kg VO 3 X ao dia por 5 dias ou após 2 x dia por 14 dias;
  - Assintomáticos e nível sanguíneo < 44 mcg/dL: não indicada a quelação de rotina.
- ° Em caso de reações adversas muito graves que impeçam a utilização do BAL e do DMSA Sucimer, uma terceira opção de quelação é a D- penicilamina, na dose de:
  - Adultos: 250 mg 6/6 horas VO por 3 a 10 dias;
  - Crianças: 20 a 40 mg/Kg/dia VO (máximo de 1 g/dia) por 3 a 10 dias.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
- **Sintomáticos**
  - ° Tratar convulsões com administração de benzodiazepínicos;
  - ° Tratar hipertensão intracraniana com dexametasona e manitol IV.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
  - ° **Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:**
    - **Intoxicação por chumbo e seus compostos: T56.0**

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde dos trabalhadores expostos ao chumbo metálico**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde,



2006. p. 44. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_atencao\\_saude\\_trab\\_exp\\_chumbo\\_met.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_atencao_saude_trab_exp_chumbo_met.pdf). Acesso em: 02 jun. 2015.

CALELLO, D.P.; HENRETIG, F. M. Chapter 96. Lead. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1219-1234, 2015.

CAPITANI, E. M. Diagnóstico e tratamento da intoxicação por chumbo em crianças e adultos. **Revista Medicina - Ribeirão Preto**, v. 42, n.3, p.319-29, 2009. Disponível em: [http://revista.fmrp.usp.br/artigos\\_2009.htm](http://revista.fmrp.usp.br/artigos_2009.htm). Acesso em: 02 jun. de 2015.

HURLBUT, K. M. Lead Poisoning - Pediatric. In: DART, R.C.; et al. **The 5 minute toxicology consult**, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 460-463, 2000.

MAVROPOULOS, E. **A hidroxiapatita como removedora de chumbo**. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999. Disponível em: [http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/5315/2/ENSP\\_Dissertação\\_Mavropoulos\\_Elena.pdf](http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/5315/2/ENSP_Dissertação_Mavropoulos_Elena.pdf). Acesso em: 03 jun. de 2015.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. A cinética do chumbo no organismo e sua importância para a saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 9, n.1, p.167-181, 2004.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, v. 15, n.2, p.119-29, 2004.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Lead. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micro-medexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/357DF3/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/709EAB/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=LEAD&UserSearchTerm=LEAD&SearchFilter=filter-None&navitem=searchALL#](http://www.micro-medexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/357DF3/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/709EAB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=LEAD&UserSearchTerm=LEAD&SearchFilter=filter-None&navitem=searchALL#). Acesso em: 05 de jul. de 2016.

PHILLIPS, S.D. Lead Poisoning – Adult. In: DART, R.C.; et al. **The 5 minute toxicology consult**, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 458-459, 2000.



## Mercúrio

### Visão Geral

O mercúrio (Hg) é um metal pesado de coloração prateada. É o único metal líquido em temperatura ambiente, sendo altamente volátil, podendo permanecer na atmosfera por até um ano. É um metal usado para a extração de ouro e prata, em manômetros para medida e controle de pressão, em termômetros, em computadores eletrônicos, em lâmpadas fluorescentes e em restaurações de amálgama dental. Compostos químicos de mercúrio têm sido usados em baterias e em tintas, e também como medicamentos antissépticos, como reagentes de laboratório e como catalisadores.

### Apresentações

O mercúrio inorgânico pode apresentar-se sob três formas moleculares diferentes:

- forma metálica ou elementar ( $\text{Hg}_0$ ), principal agente envolvido nas exposições;
- forma mercuriosa ou catiônica monovalente ( $\text{Hg}^+$ );
- forma mercúrica ou catiônica bivalente ( $\text{Hg}^{2+}$ ).

Cada forma possui características toxicológicas diferentes. Os sais de mercúrio mais importantes são:

- cloreto de mercúrio ( $\text{HgCl}_2$ );
- cloreto mercurioso ( $\text{Hg}_2 \text{Cl}_2$ ), chamado calomelano, que foi empregado como purgativo e vermífugo;
- fulminato de mercúrio  $\text{Hg}(\text{CNO})_2$ , utilizado como detonador em explosivos
- sulfeto de mercúrio ( $\text{HgS}$ ), pigmento vermelho muito utilizado até meados do século XX.
- Os compostos orgânicos, o íon mercúrio ( $\text{Hg}^{2+}$ ) se liga pelo menos a um átomo de carbono, formando sais como o metilmercúrio ( $\text{CH}_3 \text{Hg}^+$ ) e o etilmercúrio ( $\text{C}_2 \text{H}_5 \text{Hg}^+$ ), que são os mais importantes sob o ponto de vista toxicológico.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

O mercúrio leva à inibição enzimática e a alterações das membranas celulares através da reação com grupos sulfidríla, carboxila, fosforila e amida. O principal órgão-alvo do vapor de mercúrio é o cérebro, mas

também causa danos renais, imunológicos, endócrinos, musculares, gastrintestinais e cutâneos.

## Dose Tóxica

É dependente da forma do mercúrio e da via de exposição.

- Mercúrio elementar (metálico): a concentração de de  $10 \text{ mg/m}^3$  no ar é considerada imediatamente perigosa à vida e pneumonite química pode ocorrer em níveis superiores a  $1 \text{ mg/m}^3$ . O mercúrio metálico líquido é pouco absorvido pelo trato gastrintestinal e, portanto, tem baixa toxicidade por esta via de exposição;
- Sais de mercúrio inorgânico: a dose oral aguda letal é de 1 a 4 g de cloreto de mercúrio;
- Mercúrio orgânico: a ingestão de 10 a 60 mg/Kg de metilmercúrio pode ser fatal; a dose diária crônica de 10 mcg/Kg pode estar associada a efeitos adversos neurológicos e reprodutivos.

## Farmacocinética

Varia conforme a forma química do mercúrio e da via de exposição.

### ▪ Absorção

Cerca de 80% do vapor de mercúrio metálico é absorvido pelos pulmões através da inalação. A absorção gastrointestinal do mercúrio metálico é desprezível e considerada não tóxica em uma ingestão acidental de pequeno volume (mercúrio de termômetros). Os sais de mercúrio inorgânico podem ser absorvidos de 7 a 10% quando ingeridos, e somente 1% após contato com a pele intacta. O metilmercúrio é bem absorvido pelo intestino (90%).

### ▪ Distribuição

Mercúrio atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. Além do cérebro, ele se deposita na tireoide, mamas, coração, músculos, rim, adrenais, fígado e pâncreas, podendo estar associado à disfunção desses órgãos. A maior concentração de íons mercúrio é nos túbulos renais. O metilmercúrio é lipofílico e se distribui em todos os tecidos, incluindo placenta e SNC.

- **Eliminação**

O mercúrio metálico é excretado via renal e fecal como mercúrio mercúrico. A meia-vida de excreção pode variar, dependendo do órgão de deposição e estado redox, com valores variando de poucos dias a vários meses, mas uma fração pode ficar retida por anos em órgãos como rins e cérebro. A meia-vida do mercúrio metálico e do mercúrio inorgânico é de 30 a 60 dias. O mercúrio orgânico é excretado predominantemente pelas fezes e sua meia-vida é de 70 dias.

## Manifestações Clínicas

- **Intoxicação aguda**

A inalação aguda de altas concentrações de vapor de mercúrio metálico causa pneumonite química e edema pulmonar. A ingestão aguda de sais de mercúrio inorgânico pode desencadear dor abdominal, gastroenterite hemorrágica e necrose tubular aguda com consequente insuficiência renal.

- **Intoxicação crônica**

A exposição crônica a doses clinicamente significativas de vapor de mercúrio geralmente produz uma tríade clássica caracterizada por distúrbios neuropsiquiátricos, tremores e gengivoestomatite. Em casos de exposições leves, sintomas inespecíficos como fraqueza, fadiga, anorexia, perda de peso, estomatite e distúrbios gastrointestinais têm sido descritos. Os estágios iniciais se caracterizam por tremores de extremidades e distúrbios de movimento. As manifestações psiquiátricas envolvem fadiga, anorexia, perda de memória, insônia e transtornos de humor. Pode ocorrer acrodinia, uma reação rara, caracterizada por dor em extremidades acompanhada por coloração rósea e descamação da pele ("doença rosa"), hipertensão, sudorese, irritabilidade e/ou apatia, exantema miliar, insônia e anorexia.

Os sais de mercúrio, na exposição crônica, são tóxicos para o SNC.

Os compostos de mercúrio orgânico, como o metilmercúrio, afetam primariamente o SNC, provocando ataxia, disartria, parestesia, comprometimento da audição e campos visuais. A exposição perinatal pode levar ao retardo mental e síndrome semelhante à paralisia cerebral no feto.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Informações de exposições ocupacionais, ambientais, acidentais e intencionais, com sintomatologia compatível são importantes, porém a identificação de mercúrio no sangue, urina ou tecidos é necessária para confirmar o diagnóstico.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- A análise de mercúrio por espectrometria de absorção atômica é um método sensível, mas não diferencia a forma química do mercúrio;
- Não há correlação definida entre concentração de mercúrio na urina ou no sangue e grau de intoxicação. O mercúrio não tem função na fisiologia humana, e valores tão baixos quanto 1 mcg/L em sangue e 0,5 mcg/L em urina são níveis relacionados com exposição anterior que não apresentam intoxicação aguda;
- As dosagens urinárias de mercúrio nas exposições ao mercúrio elementar e sais inorgânicos têm seu maior valor na confirmação da exposição e no controle da terapêutica quelante, quando indicada. Como o mercúrio orgânico é eliminado pela via fecal, a determinação dos níveis de mercúrio urinário não é útil para diagnóstico das intoxicações por metilmercúrio. Uma vez que o metilmercúrio se concentra nas hemácias, é possível correlacionar seus níveis totais no corpo, numa intoxicação aguda.

#### ° Laboratorial geral

- Eletrólitos, glicose, função renal e hepática, gasometria, RX tórax e análise de urina.

### ▪ Valores de referência

- ° Sangue total até 1,0 mcg/L (<50 nmol/L);
- ° Urina de 24 horas < 20,0 mcg/L (<100 nmol/L);
- ° < 5 mcg/g creatinina (<25 nmol/g creatinina)

## Diagnóstico Diferencial

- Mercúrio metálico – exposição a irritantes respiratórios, como no caso do dióxido de nitrogênio;

- Mercúrio inorgânico – ingestão de substâncias cáusticas como ácidos e bases, outros sais de metais como arsênico e tálio. Outras causas incluem intoxicação alimentar ou gastroenterites infecciosas;
- Mercúrio orgânico – intoxicação por outros metais pesados (arsênico, ouro, chumbo e cobre), solventes como o tolueno. Causas não tóxicas incluem sepse e doenças vasculares.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - A descontaminação gastrointestinal geralmente não é necessária quando a exposição ao mercúrio ocorre por via oral. Por não ser normalmente absorvido pelo trato gastrointestinal, o mercúrio elementar possui baixa toxicidade por essa via; o mercúrio inorgânico possui características cáusticas; e o mercúrio orgânico é o único em que se deve considerar a descontaminação, se houver ingestão conhecida de grandes quantidades devido ao risco de lesões irreversíveis e refratárias ao tratamento. O carvão ativado não é eficaz;
  - Em caso de intoxicação por via inalatória, remover o paciente do local de exposição;
  - Na exposição cutânea, realizar descontaminação com água em abundância.
- **Antídoto**
  - Pacientes sintomáticos após exposição aguda ou crônica são candidatos a terapia com quelante. Opções de quelante:
    - BAL (British Anti-Lewisite): 2,5 a 5 mg/kg IM de 4/4 horas nos dois primeiros dias; após, 2,5 mg/Kg a cada 6 horas por mais dois dias e de 12/12 horas até o décimo dia ou até que seja possível a administração de um quelante por VO;
    - DMSA-succímero: 10 mg/Kg VO três vezes ao dia por 5 dias; após, duas vezes ao dia por 14 dias;

- D-penicilamina:
  - \* Adultos: 250mg VO de 6/6 horas, antes das refeições, por 3 a 10 dias;
  - \* Crianças: 20 a 40mg/kg/dia (dose máxima diária: 1g/dia), antes das refeições, por 3 a 10 dias.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Tratar broncoespasmo com beta-2 adrenérgicos e corticoides se necessário;
- Os pacientes com intoxicação crônica realizam tratamento sintomático usando drogas antidepressivas, tranquilizantes e analgésicos.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 1271 de 06 de junho de 2014 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por mercúrio e seus compostos. CID: T56.1**



## Referências

BOSE-O'REILLY, S. et. al. Mercury Exposure and Children's Health. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, v.40, n.8, p.186–215, 2010.

FARIA, M.A.M. Mercuralismo metálico crônico ocupacional. *Rev Saúde Pública*, v.37, n.1, p.116–27, 2003.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Lead. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micromedex-solutions.com/micromedex2/librarian/CS/357DF3/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/709EAB/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=LEAD&UserSearchTerm=LEAD&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](http://www.micromedex-solutions.com/micromedex2/librarian/CS/357DF3/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/709EAB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=LEAD&UserSearchTerm=LEAD&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#). Acesso em: 05 de jul. de 2016.

RUSTAGI, N., SINGH, R. Mercury and health care. **Indian J Occup Environ Med**, v.14, n.2, p.45–48, 2010.

SUE, Y. Mercury. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1250–1258, 2015.

VASSALLO, D.V. et al. Ações Tóxicas Agudas do Mercúrio sobre o Aparelho Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v.67, n. 1, p.39–45, 1996.



# Intoxicação por gases tóxicos

# 8

## 8.1 Asfixiantes químicos

São gases que impedem a utilização do oxigênio pela célula, levando a hipoxemia tecidual. Os mais importantes são:

- Cianeto
- Monóxido de carbono

### Cianeto

#### Visão Geral

É uma substância química formada por um átomo de carbono e um átomo de nitrogênio unidos por uma ligação tripla ( $C \equiv N$ ). Os cianetos inorgânicos, também chamados de sais de cianeto, contêm a substância na sua forma ionizada ( $CN^-$ ) e são utilizados em múltiplas atividades ligadas à indústria, como metalurgia, fotografia, galvanoplastia, mineração, fumigação e fabricação de plásticos.

#### Apresentações

Apresenta-se sob a forma de sais, como cianeto de potássio (KCN) e cianeto de sódio (NaCN), ou como gás cianídrico (vapores de cianeto ou cianureto de hidrogênio). Também está presente em plantas e alimentos cianogênicos (mandioca brava, caroço de frutas) e em medicações precursoras de cianeto (nitroprussiato). Em incêndios pode ser liberado como gás cianeto, proveniente da combustão de lã, seda, borracha sintética - poliuretano e polímeros, sendo muito volátil e inflamável.

As causas potenciais de intoxicação por cianeto incluem a inalação de fumaça de incêndio, a ingestão acidental ou por tentativas de suicídio e homicídio, os acidentes industriais, a ingestão de plantas, alimentos e medicamentos cianogênicos, ou o terrorismo. O cianeto de hidrogênio é produzido durante a queima de materiais contendo carbono e nitrogênio e, portanto, nos incêndios, o risco de intoxicação é duplo - por cianeto e monóxido de carbono.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

É um inibidor de diversas enzimas, como a ácido-succínico-desidrogenase, a superóxido dismutase, a anidrase carbônica e a citocromo oxidase. Os seus efeitos tóxicos provêm, principalmente, da indução de hipóxia celular por inibição da citocromo oxidase, enzima essencial nos processos de fosforilação oxidativa para a geração de energia. Apesar do suprimento adequado de oxigênio, este não pode ser utilizado pela célula e moléculas de ATP deixam de ser formadas. Esta é a razão para o cianeto ser chamado de asfixiante químico.

Também é um potente neurotóxico, exibindo alta afinidade por áreas cerebrais com grande atividade metabólica. Ocorre falha na utilização do oxigênio, estresse oxidativo e liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente em córtex sensoriomotor, cerebelo e gânglios da base.

### Quadro 47 - Dose Tóxica de Cianeto

| VIA DE EXPOSIÇÃO | DOSE TÓXICA                         |
|------------------|-------------------------------------|
| Inalação         | 100 ppm x 30 min<br>300 ppm x 5 min |
| Oral             | 50 mg (HCN)<br>200 mg (KCN)         |
| Cutânea          | 100 mg/kg                           |
| Intravenosa      | 5-10 µg/kg/min x 3-10h              |

## Farmacocinética

### ▪ Absorção

Após a inalação, o cianeto é distribuído no organismo em questão de segundos e a morte pode ocorrer dentro de minutos. Após a exposição oral, os níveis mais elevados foram detectados nos pulmões e no sangue.

- **Distribuição**
  - Volume de distribuição : 0,075 L/Kg
  - Ligação proteica: 60%
- **Metabolismo**

Hepático: é biotransformado no fígado em tiocianato.
- **Eliminação**
  - Renal.
  - Meia-vida: os dados ainda são limitados em relação à meia-vida, havendo grandes variações nos estudos, com relatos de 1 a 66 horas.

## Manifestações clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**

Náuseas, vômitos, cefaleia, fraqueza, confusão, tonturas e falta de ar.
- **Intoxicação grave**

Perda transitória da consciência e apneia, hipotensão, acidose metabólica, convulsões, arritmias e coma.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição e na presença de sinais e sintomas rapidamente progressivos. Sempre suspeitar em pacientes vítimas de incêndio com acidose e coma, em trabalhadores de laboratórios ou indústrias que entram em coma súbito e em indivíduos suicidas em coma e acidose sem outras causas.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Os níveis de cianeto podem ser medidos para confirmar o diagnóstico, mas não estão disponíveis no Brasil.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar hemograma, eletrólitos, lactato, glicose, função hepática e renal, ECG.
    - Monitorar os níveis de carboxiemoglobina em vítimas de incêndios.
    - Monitorar os níveis de metemoglobina em pacientes que receberam nitrito de sódio intravenoso (IV).

## Diagnóstico diferencial

- Via Oral: substâncias metemoglobinizantes, salicilatos, ferro, antagonistas beta-adrenérgicos, cocaína, isoniazida, metanol e antidepressivos tricíclicos.
- Via Inalatória: sulfeto de hidrogênio, monóxido de carbono, asfixiantes simples.

## Tratamento

Para esses agentes deve-se administrar o antídoto prontamente e, concomitantemente, realizar as demais medidas de tratamento.

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%.
  - Monitorizar sinais vitais.
  - Manter acesso venoso calibroso.
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - Deve-se considerar o esvaziamento gástrico e carvão ativado em ingestão de sais de cianeto e alimentos cianogênicos.
  - Nos casos de exposição respiratória e/ou dérmica, rapidamente remover o paciente do local contaminado, remover vestes contaminadas, descontaminar a pele/mucosas/olhos com água.
  - Prevenir a contaminação dos socorristas, utilizando equipamento de proteção individual (máscara facial, proteção ocular, luvas duplas e com troca frequente).
- **Antídoto**
  - O antídoto deve ser administrado prontamente em todos os pacientes com suspeita de intoxicação pela história clínica e exame físico.
  - Existem diversos antídotos; dentre os mais importantes estão:
    - agentes que se ligam ao cianeto: hidroxibalamina (antídoto de escolha);
    - agentes indutores de metemoglobina: nitritos;
    - agentes doadores de enxofre: tiossulfato de sódio (geralmente utilizados após a administração dos nitritos)
  - Portanto, existem duas opções de tratamento, como a administração de hidroxibalamina ou a cascata de nitritos, como descrito a seguir:

- **1) Hidroxocobalamina: é o antídoto de escolha, principalmente em vítimas de incêndios.**
  - \* Uso pré-hospitalar: a administração precoce de 5g de hidroxocobalamina (70 mg/kg em crianças) é indicada para todos os pacientes intermediários ou gravemente intoxicados. Se a vítima apresentar parada cardiorrespiratória ou instabilidade hemodinâmica, até 10 g de hidroxocobalamina devem ser administrados imediatamente, mesmo durante a ressuscitação cardiopulmonar. Dada à importância do rápido tratamento, nos casos em que haja múltiplos pacientes com intoxicação intermediária, recomenda-se a administração de 2,5 g de hidroxocobalamina, mesmo sabendo-se que esta é uma dose insuficiente, desde que seja imediatamente completada até 5 g ao serem os doentes hospitalizados.
  - \* Uso hospitalar:
    - \* Adultos: Infundir 5 g IV durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 5g poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 horas. Não exceder um total de 10 g, incluindo a dose pré-hospitalar;
    - \* Crianças: Infundir 70 mg/kg IV durante 15 minutos. Em casos graves, como os de parada cardíaca ou persistência da instabilidade cardíaca, uma segunda dose de 70 mg/kg poderá ser infundida durante 15 minutos a 2 horas, não excedendo um total de 10 g, incluindo a dose pré-hospitalar.
- **2) Cascata de nitritos:**
  - \* Os seguintes medicamentos devem ser administrados sequencialmente:
    - \* 1º) Nitrito de amila (ampolas de 0,3 mL): inalar 1 a 2 ampolas em 30 segundos. Repetir em 30 segundos.
      1. Na falta do nitrito de amila, iniciar a cascata com o nitrito de sódio.
    - \* 2º) Nitrito de sódio (ampolas de 10 mL a 3%):
      1. Adultos: 10 mL IV lentamente, sem diluição;

2. Crianças: 0,15 a 0,33 mL/Kg (máx. de 10 mL); diluir em 50 - 100 mL de SF 0,9% e infundir IV em 5 a 10 minutos.
- \* 3º) Tiosulfato de sódio (ampolas de 10 mL a 25%):
  1. Adultos: 12,5 gr (50 mL) IV lentamente; repetir metade da dose em 30 a 60 minutos;
  2. Crianças: 400 mg/Kg a 25% (1,6 mL/Kg) IV lentamente (2,5 a 5,0 mL/min) até um máximo de 50 mL.
- **Atenção:** A cascata de nitrito não deverá ser feita em casos de diagnóstico duvidoso, se os sintomas forem leves ou se houver suspeita de intoxicação concomitante com monóxido de carbono.

▪ **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

▪ **Sintomáticos**

- Broncoespasmo: tratar com agonistas beta-adrenérgicos e corticosteroides sistêmicos;
- Convulsões: administrar benzodiazepínicos;
- Hipotensão: administrar fluidos IV e drogas vasoativas, se necessário;
- Acidose: corrigir com bicarbonato de sódio IV e ventilação adequada.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:

- **Efeito tóxico de gases, fumaças e vapores não especificados - T59.9** - usado nos casos de intoxicação por gases, fumaças e vapores provenientes de incêndios;
- **Efeito tóxico de cianetos - T65.0** - usado para os casos de intoxicação por sais de cianeto como cianeto de sódio ou potássio;
- **Efeito tóxico de cianeto de hidrogênio - T57.3** - usado para os casos de intoxicação causadas por ácido cianídrico.



## Referências

FILHO, A.A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na Prática Clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001. 368p.

FLANAGAN, R. J.; JONES, A. L. **Antídotos**. Baskerville: Taylor & Francis, 2001. 326p.

GRAFF, S.E.. Intoxicações Exógenas. In: Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Antonio Carlos Lopes; Fabio Freire José; Letícia Sandre Vendrame. (Org.). **Proterapêutica: programa de atualização em terapêutica**. 1ed. Porto Alegre: Artmed, v. 3, p. 9-153, 2013.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). **Hydrogen cyanide and cyanides: human health aspects**. Concise International Chemical Assessment Document 61: Geneva, 2004. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad61.htm>. Acesso em: 24 mar. 2014.

HENRY, J.; WISERMAN, H. **Management of poisoning**. England: World Health Organization, 1997. 315p.

LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTRAIL III, J. H. **Toxicology Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. 303p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Cyanide. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 21 jun. 2015.

SAUER, S.W.; KEIM, M.E. Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. **Ann Emerg Med**. v. 37, n.6, p.635, 2001.

U.S. Department of Health and Human Services, et all. **Toxicological profile for cyanide**, Jul. 2006. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/>. Acesso em: 24 mar. 2014.

ZACARIAS, C. H. Exposição ocupacional a cianetos - uma breve revisão. **RevInter - Revista Intertox de toxicologia, risco ambiental e sociedade**, v. 2, n. 3, p.42-49, 2009. Disponível em: <http://revinter.intertox.com.br/phocadownload/Revinter/v2n3/rev-v02-n03-04.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2014.



## Monóxido de carbono

### Visão Geral

O monóxido de carbono (CO) é um gás inodoro, insípido e incolor, produzido pela combustão incompleta de qualquer substância que contenha carbono. Suas manifestações clínicas dependem da quantidade e tempo de exposição.

### Apresentações

A fonte mais comum de monóxido de carbono inalado é a combustão incompleta de combustíveis fósseis, o que ocorre em incêndios domésticos, uso de fornos domésticos, fogões, aquecedores residenciais e de água, além do escape dos veículos. Na inalação de fumaça pode haver associação inalatória do CO com o sulfeto de hidrogênio (gás sulfídrico) e o cianeto.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- O CO liga-se à hemoglobina com afinidade 300 vezes superior ao oxigênio, formando um complexo denominado de carboxiemoglobina. Desta forma, há diminuição da distribuição do oxigênio para as células, levando à hipóxia celular. Além disso, o CO se liga à citocromo-oxidase, causando estresse oxidativo com consequente dano mitocondrial, além de eventos inflamatórios culminando em alterações isquêmicas cerebrais e miocárdicas;
- No cérebro, simultaneamente ao estresse oxidativo perivascular, há ativação de aminoácidos excitatórios e morte de células neuronais;
- No músculo cardíaco, o CO liga-se à mioglobina com afinidade 60x superior ao oxigênio, com risco de arritmias e piora do quadro isquêmico;
- A hipotensão é resultante da depressão miocárdica e vasodilatação.

### Dose Tóxica

- A toxicidade depende tanto da concentração de CO inalado quanto da duração da exposição;

- As manifestações em relação à inalação sofrem influência de fatores como idade do paciente, taxa metabólica, atividade física, função pulmonar e a presença de doença pulmonar ou cardiovascular;
- O nível de CO no ambiente de 100 ppm geralmente está relacionado a níveis de carboxiemoglobina de 16%, o que já é capaz de produzir sintomas.

## Farmacocinética

### ▪ Absorção

O CO é rapidamente absorvido através dos pulmões e atinge nível sanguíneo em um tempo variável, relacionado com a concentração de CO no ambiente e à taxa de ventilação alveolar.

### ▪ Distribuição

Depois de ter sido absorvido, o CO é transportado no sangue, principalmente ligado à hemoglobina. Desta forma, o CO está praticamente concentrado no compartimento intravascular, mas, eventualmente, até 15% do CO pode estar no tecido, ligado à mioglobina.

### ▪ Metabolismo

Hepático.

### ▪ Eliminação

- Pulmonar;
- Meia-vida: 252 min.

### ▪ Manifestações clínicas

#### ◦ Intoxicação leve a moderada

- A manifestação clínica mais comum é a cefaleia. Também é frequente a presença de tonturas, náuseas, vômitos, fraqueza, confusão e letargia.

#### ◦ Intoxicação grave

- Os efeitos graves relacionados à intoxicação são: síncope, convulsões, alteração do estado neurológico, ataxia, arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, acidose metabólica, coma e óbito;
- Efeitos neurocognitivos podem se desenvolver entre 2 e 40 dias da exposição, podendo ocorrer demência, síndromes amnésicas, psicose, parkinsonismo, coreia, apraxia, neuropatias, dificuldade de concentração e alterações de personalidade.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

O diagnóstico clínico não é difícil quando há história de exposição. Porém, sem história epidemiológica, pode haver dificuldade na suspeita, já que os sintomas são inespecíficos.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial específico

- Dosar o nível de carboxiemoglobina. Não-fumantes geralmente têm níveis de carboxiemoglobina inferiores a 2%, enquanto que fumantes crônicos têm níveis entre 6% a 10%.

#### ◦ Laboratorial geral

- Monitorar hemograma, eletrólitos, lactato, glicose, função hepática e renal, ECG, enzimas cardíacas, gasometria.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

Gás cianeto deve ser considerado quando paciente em coma após incêndio em residência, na falência do tratamento com oxigênio em alto fluxo. A possibilidade de terapia concomitante deve ser cuidadosamente avaliada.

### ▪ Outras condições

- Influenza, infecções virais, cefaleia e intoxicação alimentar;
- O diagnóstico de intoxicação por CO deve ser considerado em pacientes com náuseas, vômitos, ou dor de cabeça, especialmente se estes ocorrem em grupos familiares ou no início do tempo frio.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%. Lembrar que a oximetria de pulso medirá saturações normais de oxigênio, mesmo na presença de níveis de carboxiemoglobina significativos;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Remover o paciente da fonte de intoxicação e administrar oxigênio em alto fluxo.

- **Antídoto**

- **Oxigênio a 100%** deve ser administrado através de máscara não-reinalante até que o paciente esteja assintomático e com níveis de carboxihemoglobina inferiores a 5%.

- Obs.: O feto é mais vulnerável à intoxicação por CO do que a mãe. Gestantes precisam ser tratadas por períodos maiores de tempo, visto que a carboxihemoglobina fetal geralmente é mais elevada (eleva-se mais lentamente e geralmente em até 10% a mais) e de eliminação mais lenta comparada à carboxihemoglobina materna (meia-vida de eliminação aproximadamente 5 vezes maior, no feto). A exposição ao CO durante a gravidez é teratogênica dependendo do estágio gestacional.

- **Medidas de eliminação**

- Oxigenioterapia a 100%;
- Câmara hiperbárica: indicada em pacientes em coma, com alterações importantes do estado mental ou déficits neurológicos, com evidência de isquemia, com acidose metabólica persistente, gestantes com sofrimento fetal ou em pacientes com níveis de carboxihemoglobina acima de 25%.

- Obs.: A meia-vida do CO é de 4 a 6 horas; com a terapia com oxigênio a 100%, ela diminui para 6 a 75 minutos; e com a terapia com câmara hiperbárica, ela diminui para 20 minutos.

- **Suporte**

- Critérios para admissão e liberação do paciente:
  - Critérios para LIBERAÇÃO: pacientes assintomáticos e não gestantes podem ser observados na residência, desde que confirmado que a fonte de exposição foi eliminada e o paciente foi transferido para um ambiente livre de CO;
  - Critérios para OBSERVAÇÃO: pacientes com sintomas leves a moderados devem permanecer em unidade de saúde para avaliação e tratamento até o desaparecimento dos sintomas;
  - Critérios para INTERNAÇÃO: pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento adequado, pacientes com exame neurológico alterado ou lesão miocárdica, gestantes com sofrimento fetal.

- Tratar hipotensão e arritmias cardíacas com protocolo padronizado;
- Manter monitoramento fetal em gestantes.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

Se intoxicação confirmada laboratorialmente, preencher campo 66 da FIIE como:

- **Efeito tóxico do monóxido de carbono - T58**

Em caso de intoxicação ocorrida devido a inalação de fumaça provocada por queima de materiais, preencher o campo da FIIE como:

- **Efeito tóxico de gases fumaças e vapores NE -T59.9**

## Referências

FILHO, A.A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na Prática Clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001. 368p.

FLANAGAN, R. J.; JONES, A. L. **Antidotes**. Baskerville: Taylor & Francis, 2001. 326p.

HENRY, J.; WISERMAN, H. **Management of poisoning**. England: World Health Organization, 1997. 315p.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). **Hydrogen cyanide and cyanides: human health aspects**. Concise International Chemical Assessment Document 61: Geneva, 2004. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad61.htm>. Acesso em: 24 mar. 2014.

LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTRAIL III, J. H. **Toxicology Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. 303p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Carbon Monoxide. In: **Poisindex® System**. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>. Acesso em: 24 mar. 2015.

TOMASZEWSKI, C.. Carbon Monoxide. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1581-1594, 2015.

## 8.2 - Asfixiantes simples

São gases inertes, porém, em altas concentrações em ambientes confinados, podem reduzir a disponibilidade de oxigênio. Desta forma, reduzem a pressão parcial de oxigênio levando à hipoxemia. Os mais importantes são:

- Dióxido de carbono
- Butano e propano (componentes do gás de cozinha)

### Dióxido de carbono

#### Visão Geral

O dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) é classificado como um asfixiante simples, sob o ponto de vista toxicológico. As manifestações tóxicas dependem de sua concentração no ar ambiente, da duração da exposição, do esforço respiratório e da vulnerabilidade individual.

#### Apresentações

É um gás inodoro e mais pesado que o ar, também identificado como gás carbônico e anidrido carbônico. Resulta da respiração, da decomposição de todo tipo de matéria orgânica e das reações que envolvem fermentação alcoólica. É utilizado em diversas atividades industriais, como a produção de bebidas efervescentes e como gás de proteção durante a soldagem. Também está presente nos extintores de incêndio e em forma sólida ("gelo seco").

#### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

Leva ao deslocamento da molécula de oxigênio do ar ambiente, diminuindo sua disponibilidade, alterando sua fração inspirada e, consequentemente sua pressão parcial alveolar, levando à hipoxemia. A concentração normal do CO<sub>2</sub> na atmosfera é de 0,03 à 0,06% (300 à 600ppm).

#### Dose Tóxica

Acima de uma concentração aproximada de 6% no ambiente pode haver cefaleia, tonturas, confusão, palpitações, hipertensão arterial,



dispneia, aumento da profundidade e frequência respiratória e depressão do sistema nervoso central. As concentrações superiores a 20% podem causar convulsões, perda de consciência e óbito.

## Farmacocinética

Dissolve-se no plasma e está em equilíbrio com ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ). Sob condições normais, o ar ambiente contém aproximadamente 0,03% de  $CO_2$ . Quando a concentração no ambiente aumenta, a absorção de dióxido de carbono estimula ainda mais a respiração, aumentando ainda mais a captação do  $CO_2$  pela inspiração.

## Manifestações clínicas

### ▪ Intoxicação leve a moderada

Diminuição da visão noturna, cefaleia, náusea, aumento compensatório da frequência respiratória e pulso. A saturação de oxigênio pode ser inferior a 90%, mesmo em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves.

### ▪ Intoxicação grave

Diminuição do estado de alerta, sonolência, tonturas, fadiga, euforia, perda de memória, diminuição da acuidade visual, cianose, perda de consciência, arritmias, isquemia miocárdica, edema pulmonar, convulsões e morte. A saturação de oxigênio pode ser menor ou igual a 80%.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição associada aos sintomas clínicos.

### ▪ Complementar

#### ° Laboratorial específico

- Não há.

#### ° Laboratorial geral

- Monitorar hemograma, eletrólitos, lactato, glicose, função hepática e renal, ECG e gasometria.



- **Outras intoxicações**

- Considerar possibilidade de intoxicação por outros asfixiantes, como monóxido de carbono e cianeto (asfixiante celular – considerar saturação de oxigênio elevada nestes pacientes). Também considerar intoxicação por depressores do SNC.

- **Outras condições**

- Considerar afecções do sistema nervoso central, sepse e hipóxia por outras causas.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%. A maioria dos casos de intoxicação melhoram só com a administração de oxigênio;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Remover o paciente da fonte de intoxicação e administrar oxigênio em alto fluxo.

- **Antídoto**

Oxigênio a 100% deve ser administrado até que o paciente esteja assintomático.

- **Medidas de eliminação**

Oxigenioterapia a 100%.

- **Suporte**

- Critérios para admissão e liberação do paciente:
  - Critérios para LIBERAÇÃO: pacientes com sintomas mínimos após exposição involuntária;
  - Critérios para OBSERVAÇÃO: pacientes sintomáticos e aqueles com exposições deliberadas;
  - Critérios para INTERNAÇÃO: pacientes com depressão do SNC, convulsões ou outros sinais de hipoxemia grave;
- Evitar o uso de benzodiazepínicos e outros depressores do SNC;

- ° Considerar realização de intubação orotraqueal precoce e ventilação mecânica em casos de depressão grave do SNC, insuficiência respiratória e convulsões.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;

Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:

- **Efeito tóxico de dióxido de carbono -T59.7**

## Referências

FILHO, A.A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na Prática Clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001. 368p.

FLANAGAN, R. J.; JONES, A. L. **Antídotes**. Baskerville: Taylor & Francis, 2001. 326p.

HENRY, J.; WISERMAN, H. **Management of poisoning**. England: World Health Organization, 1997. 315p.

LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTRAIL III, J. H. **Toxicology Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. 303p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Asphyxiants, simple. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/218370/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BB74A/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=577&-contentSetId=134&title=ASPHYXIANTS,+SIMPLE&servicesTitle=ASPHYXIANTS,+SIMPLE#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/218370/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BB74A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=577&-contentSetId=134&title=ASPHYXIANTS,+SIMPLE&servicesTitle=ASPHYXIANTS,+SIMPLE#). Acesso em: 21 jun. 2016.

## Gás de cozinha

### Visão Geral

O gás de cozinha é composto, geralmente, por butano e propano. São hidrocarbonetos alifáticos, derivados do petróleo.

### Apresentações

É sinônimo de “gás liquefeito de petróleo” (GLP), geralmente armazenado em botijões.

### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

Leva ao deslocamento de oxigênio da atmosfera, à diminuição da pressão parcial de oxigênio alveolar e hipoxemia. As consequências são disfunção do SNC e metabolismo anaeróbico.

### Dose Tóxica

Os sintomas geralmente aparecem quando a oferta de oxigênio no ambiente é de até 15 a 16%. A intoxicação grave com risco de óbito ocorre em concentrações de até 6 a 8% de oxigênio no ambiente.

### Farmacocinética

Conceitualmente, os gases asfixiantes simples não têm ação farmacológica. Portanto, concentrações muito altas destes gases em ambientes confinados podem levar à asfixia.

### Manifestações Clínicas

- **Intoxicação leve a moderada**

Diminuição da visão noturna, cefaléia, náusea, aumento compensatório da respiração e pulso. A saturação de oxigênio pode ser inferior a 90%, mesmo em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves.

- **Intoxicação grave**

Diminuição do estado de alerta, sonolência, tonturas, fadiga, euforia, perda de memória, diminuição da acuidade visual, cianose,

perda de consciência, arritmias, isquemia miocárdica, edema pulmonar, convulsões e óbito. A saturação de oxigênio pode ser de até 80%.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição associada aos sintomas clínicos.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Não há.

- **Laboratorial geral**

- Monitorar hemograma, eletrólitos, lactato, glicose, função hepática e renal, ECG e gasometria.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações**

Considerar possibilidade de intoxicação por outros asfixiantes, como monóxido de carbono e cianeto (asfixiante celular - considerar saturação de oxigênio elevada nestes pacientes). Também considerar intoxicação por depressores do SNC.

- **Outras condições**

Considerar possibilidade de afecções do sistema nervoso central, seps e outras causas de hipóxia.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%. A maioria dos casos de intoxicação melhoram só com a administração de oxigênio;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Remover o paciente da fonte de intoxicação e administrar oxigênio em alto fluxo.

- **Antídoto**

Oxigênio a 100% deve ser administrado através até que o paciente esteja assintomático.

- **Medidas de eliminação**

Oxigenioterapia a 100%.

- **Suporte**

- Critérios para admissão e liberação do paciente:
  - Critérios para LIBERAÇÃO: pacientes com sintomas mínimos após exposição involuntária;
  - Critérios para OBSERVAÇÃO: pacientes sintomáticos e aqueles com exposições deliberadas;
  - Critérios para INTERNAÇÃO: pacientes com depressão do SNC, convulsões ou outros sinais de hipoxemia grave.
- Evitar o uso de benzodiazepínicos e outros depressores do SNC.
- Considerar realização de intubação orotraqueal precoce e ventilação mecânica em casos de depressão grave do SNC, insuficiência respiratória e convulsões.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;

Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:

- **Efeito tóxico de outros gases, fumaças e vapores especificados - T59.8**

## Referências

FILHO, A.A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na Prática Clínica**. Belo Horizonte: Folium, 2001. 368p.

FLANAGAN, R. J.; JONES, A. L. **Antídotes**. Baskerville: Taylor & Francis, 2001. 326p.

HENRY, J.; WISERMAN, H. **Management of poisoning**. England: World Health Organization, 1997. 315p.

LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTRAIL III, J. H. **Toxicology Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. 303p

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Asphyxiants simple. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/218370/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BB74A/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=577&-contentSetId=134&title=ASPHYXIANTS,+SIMPLE&servicesTitle=ASPHYXIANTS,+SIMPLE#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/218370/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BB74A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=577&-contentSetId=134&title=ASPHYXIANTS,+SIMPLE&servicesTitle=ASPHYXIANTS,+SIMPLE#). Acesso em: 21 de jun. de 2016.

NELSON, L.S.; ODUJEBE, O.A. Simple Asphyxiants and Pulmonary Irritants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; p.1567-1580, 2015.



# Intoxicação por saneantes domésticos

# 9

## Visão Geral

São substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento de água.

## Substâncias incluídas na categoria

O grupo dos saneantes domésticos forma uma categoria com composições bastante distintas. Neste capítulo serão abordados os seguintes temas:

- **Cáusticos alcalinos e ácidos;**
- **Desinfetantes e antissépticos;**
- **Naftalina e paradiclorobenzeno;**
- **Solventes, Ceras e Polidores.**

Os produtos utilizados como desinfestantes são abordados no capítulo de praguicidas.

## Cáusticos alcalinos e ácidos

## Visão Geral

É grande a quantidade de substâncias que pode causar lesão corrosiva. Dentre elas, destacam-se os produtos ácidos, álcalis, agentes oxidantes, desnaturantes e solventes. O mecanismo de lesão varia entre os agentes, mas todos podem gerar queimaduras e cicatrizes com risco de sequelas.



**Quadro 48** - Substâncias incluídas na categoria de Cáusticos e ácidos

|                                                |                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amônia (Hidróxido de Amônia)</b>            | Limpadores para vasos sanitários, limpadores e polidores de metais, alisantes e tinturas para cabelos, antiferrugem, limpador de joias, removedor para limpeza de piso. |
| <b>Ácido acético</b>                           | Neutralizante de produtos para uso em cabelos (permanentes).                                                                                                            |
| <b>Ácido bórico</b>                            | Germicidas e baraticidas.                                                                                                                                               |
| <b>Ácido fórmico / Formaldeído</b>             | Desinfetantes, fumigantes e agentes embalsamantes.                                                                                                                      |
| <b>Ácido fosfórico</b>                         | Limpador de vaso sanitário.                                                                                                                                             |
| <b>Ácido hidrófluorídrico</b>                  | Antiferrugem e gravação de vidros e microchips.                                                                                                                         |
| <b>Ácido oxálico</b>                           | Alvejantes, desinfetantes, polimento de metais e antiferrugem.                                                                                                          |
| <b>Ácido muriático (ácido hidróclorídrico)</b> | Limpadores de metais e pedras.                                                                                                                                          |
| <b>Ácido sulfúrico</b>                         | Baterias de automóveis, limpadores de esgotos.                                                                                                                          |
| <b>Hidróxido de sódio</b>                      | Limpadores de fornos, detergentes, removedores de tintas.                                                                                                               |
| <b>Permanganato de potássio</b>                | Antissépticos e desinfetantes.                                                                                                                                          |

**Mecanismo de efeitos tóxicos**

Há várias formas de classificar os produtos cáusticos e corrosivos. A maneira mais habitual é a de dividir os agentes entre ácidos e álcalis:

- **Ácidos:** são doadores de prótons e provocam lesão principalmente quando o pH é inferior a 3. O mecanismo de lesão é por necrose de coagulação, produzindo ressecamento da mucosa e escaras. Resultando em edema, eritema, ulceração e necrose do tecido;
- **Álcalis:** são receptores de prótons e provocam lesão principalmente quando o pH é superior a 11. O mecanismo de lesão é por necro-

se de liquefação, ocorrendo dissolução de proteínas, destruição de colágeno, saponificação de gorduras e trombose transmural, resultando em lesão extensa por penetração profunda no tecido.

## Dose Tóxica

Não há dose tóxica específica porque a concentração e a potência dos diversos produtos variam amplamente. As lesões provocadas dependem também do pH do agente, da quantidade e da duração da exposição.

## Farmacocinética

Em virtude da ação predominantemente local deste grupo de substâncias, a informação sobre a sua farmacocinética não é relevante.

## Manifestações clínicas

- A ingestão de produtos corrosivos pode causar disfagia, dor em cavidade oral, sialorreia, vômitos, hematêmese ou dor retroesternal. A perfuração esofágica ou gástrica poderá ocorrer, acompanhada por dor abdominal ou torácica intensa, com sinais de irritação peritoneal. A escarificação do esôfago ou do estômago poderá levar a um estreitamento permanente e à disfagia crônica;
- Alterações sistêmicas podem ocorrer, como acidose metabólica, distúrbio hidroeletrólítico, insuficiência renal ou hepática;
- A exposição cutânea e ocular resulta em dor imediata e vermelhidão, podendo ocorrer queimaduras extensas e risco de perda da visão;
- A inalação de gases corrosivos (ex.: cloro e amônia) pode provocar intensa irritação do trato respiratório, com sintomas como rouquidão, estridor, e edema pulmonar;
- As baterias tipo disco costumam conter sais metálicos corrosivos e podem levar a lesão da mucosa do trato digestivo por extravasamento de seu conteúdo, podendo ocorrer estenose e perfuração ou mesmo intoxicações sistêmicas por esses metais.

## Diagnóstico

- **Clínico**  
Baseado na história de exposição e em achados característicos

como irritação em pele, olhos ou mucosa, sialorreia, dificuldade para engolir, dor torácica ou abdominal.

- **Complementar**
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, eletrólitos, glicose, gasometria, RX tórax e abdome, endoscopia digestiva alta.
  - **Laboratorial específico**
    - Não há exame específico para o diagnóstico.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**  
Outros produtos com potencial cáustico e corrosivo.
- **Outras condições**  
Gastrenterites e outras doenças do trato digestivo.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - Quando a exposição for cutânea ou ocular, lavar a pele e irrigar os olhos copiosamente com água ou soro fisiológico;
  - Em casos de ingestão, a descontaminação gastrointestinal é contraindicada.
- **Antídoto**  
Não há.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
- **Sintomáticos**
  - Administrar antieméticos e protetores gástricos;
  - Baterias tipo disco localizadas no esôfago ou estômago devem ser removidas imediatamente por endoscopia para prevenir perfuração. Caso esteja no intestino administrar laxan-

tes suaves, tal como óleo mineral e dieta rica em fibras para facilitar sua eliminação. Acompanhar com controle radiológico a eliminação da bateria.

- ° Endoscopia digestiva alta:
  - A avaliação endoscópica deve ser feita sempre que haja forte suspeita de ingestão de cáusticos, mesmo que não estejam presentes lesões orais. Estudos apontam que em até 22% dos casos em que se verificou lesão de esôfago, não estavam descritas lesões orais. É um exame indispensável para avaliação das lesões provocadas, permitindo orientar a vigilância e a terapêutica e estabelecer um prognóstico. É indicada precocemente, de preferência nas primeiras 24 horas. Deve-se, entretanto, realizar manobras delicadas, introdução sob visão direta e pouca insuflação de ar. Não se deve ultrapassar uma lesão grave (necrose franca ou edema obstruindo a luz). Quando houver suspeita de perfuração, o exame endoscópico está contraindicado. Usualmente a literatura não cita casos de perfurações durante o primeiro exame. Entre o 5º e o 15º dia após a ingestão do corrosivo é preferível evitar a endoscopia, pois a mucosa está mais friável e há maior risco de perfuração. Conforme os graus de lesão esofágica na endoscopia, há uma conduta específica, conforme tabela abaixo:

O tratamento inicial da esofagite cáustica é ainda matéria de grande controvérsia, no que diz respeito ao uso de corticoides sistêmicos e antibióticos. Já o uso de inibidores da bomba de prótons parece lógico e consensual.

**Quadro 49** - Descrição das lesões esofágicas de acordo com a classificação de Zargar

| GRAVIDADE DA LESÃO POR VISUALIZAÇÃO ENDOSCÓPICA | ACHADOS DE ALTERAÇÕES TECIDUAIS                                   | RISCO DE ESTENOSE | SUPOORTE NUTRICIONAL SUGERIDO                                                                                                                                | INDICAÇÃO DE USO DE ANTIBIÓTICOS E/OU CORTICÓIDES                                                   | INDICAÇÃO PARA USO DE Sonda                                                    |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| I                                               | Hiperemia ou edema de mucosa, sem ulceração.                      | Nenhum.           | Limitar a dieta aos alimentos tolerados.                                                                                                                     | Nenhuma.                                                                                            | Nenhuma.                                                                       |
| II a                                            | Lesão da submucosa, ulcerações e exsudatos; não circunferenciais. | Baixo.            | Dieta leve quando tolerada, por sonda nasogástrica introduzida por visualização direta.                                                                      | Nenhuma indicação de esteroides; uso de antibióticos somente quando identificada fonte de infecção. | Nenhuma.                                                                       |
| II b                                            | Lesão da submucosa, ulcerações, exsudatos; circunferenciais.      | Alto.             | Devido ao risco de perfuração, alimentação via gastrostomia, jejunostomia, ou por nutrição parenteral total deve ser instituído o mais rapidamente possível. | Nenhuma indicação de esteroides; uso de antibióticos somente quando identificada fonte de infecção. | Considerar sondagem esofágica sob visualização direta, para prevenir estenose. |
| III a                                           | Pequenas áreas de necrose                                         | Alto.             | Nutrição parenteral total deve ser instituída o mais rapidamente possível.                                                                                   | Nenhuma indicação de esteroides; uso de antibióticos somente quando identificada fonte de infecção. | Considerar sondagem esofágica sob visualização direta, para prevenir estenose. |
| III b                                           | Ulcerações profundas e necrose em tecido periesofágico.           | Alto.             | Devido ao risco de perfuração, alimentação via gastrostomia, jejunostomia ou por nutrição parenteral total deve ser instituído o mais rapidamente possível.  | Nenhuma indicação de esteroides; uso de antibióticos somente quando identificada fonte de infecção. | Considerar sondagem esofágica sob visualização direta, para prevenir estenose. |

Obs: Lesões grau IIIB desenvolvem estenose com ou sem terapêutica com corticosteroides, entretanto houve uma tendência menor de necessitar de cirurgia de substituição nos pacientes tratados com esteroides. A dose de corticoide sugerida pela literatura é de 2,0 a 2,5 mg/Kg/dia de Prednisona, que deve ser iniciada nas primeiras 48 horas e mantida por 3 semanas.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
    - **Efeitos tóxicos de ácidos corrosivos e substâncias semelhantes - T54.2;**
    - **Efeito tóxico do fluoreto gasoso e ácido fluorídrico - T59.5;**
    - **Efeitos tóxicos de bases cáusticas e substâncias semelhantes -T54.3;**
    - **Efeitos tóxicos de substância corrosiva NE - T54.9;**
    - **Efeitos tóxicos de outros compostos corrosivos orgânicos - L54.1.**

## Referências

DELLON, E.S. Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). **Am J Gastroenterol.** v.108, p.679–692, 2013.

FULTON, J.A. Caustics. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p 1315-1323, 2015.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Esophageal perforation. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0.Truven Health Analytics, 2014. Esophageal perforation. Acesso em: 28 set. 2016.

OLSON, K, R. **Manual de toxicologia clinica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

## Desinfetantes e antissépticos

### Visão geral

Desinfetantes e antissépticos são produtos químicos utilizados como germicidas. O antisséptico é aplicado a um tecido vivo com o intuito de matar ou inibir a proliferação de micro-organismos enquanto o desinfetante é usado em objetos inanimados com o mesmo objetivo.

### Substâncias incluídas na categoria

- Antissépticos: povidine, clorexidina, permanganato de potássio, álcool (este descrito no capítulo 10);
- Desinfetantes: cloreto de benzalcônio, fenóis, peróxido de hidrogênio, formaldeído, cloro, hipoclorito de sódio.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- A maioria dos produtos tem risco de toxicidade gastrointestinal, por efeito direto na mucosa do TGI;
- Além do risco de dano tecidual local, a intoxicação por peróxido de hidrogênio pode levar à embolia gasosa, pela formação de gases em tecidos ou sangue após a absorção;
- O cloro é também um potente irritante pulmonar, podendo causar broncospasmo e pneumonite;
- O formaldeído também pode levar a efeitos sistêmicos, principalmente acidose metabólica;
- Os fenóis podem agir estimulando o SNC.

### Dose Tóxica

A intoxicação por estes produtos ocorre, na maioria das vezes, por ação direta local. Portanto, quanto maior a concentração do produto em determinada solução, mais danos poderá haver.

### Farmacocinética

Em virtude da ação predominantemente local deste grupo de substâncias, a informação sobre a sua farmacocinética não é relevante.



## Manifestações Clínicas

- A maioria das intoxicações com soluções de baixa concentração é benigna, com leve irritação local. Quando a ingestão é de grandes quantidades, podem ocorrer náuseas e vômitos;
- Soluções concentradas podem causar queimaduras sobre a pele e membranas mucosas, além de lesões corrosivas da orofaringe, esôfago ou estômago;
- Embolia gasosa tem sido relatada em intoxicações por peróxido de hidrogênio.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

Baseado na história de exposição e na presença de desconforto gastrointestinal ou lesões corrosivas de mucosas.

### ▪ Complementar

#### ◦ Laboratorial geral

- Eletrólitos, glicose, RX tórax e abdome, endoscopia digestiva alta para determinados casos.

#### ◦ Laboratorial específico

- Não há exame específico para o diagnóstico.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações:** outros produtos cáusticos e com propriedade corrosiva, como ácidos e bases;
- **Outras condições:** gastroenterites e outras doenças do trato digestivo.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ▪ Descontaminação

Não é indicada.

- **Antídoto**  
Não há.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
- **Sintomáticos**
  - Manter o paciente em jejum até a melhora dos sintomas;
  - Após a primeira hora, reintroduzir alimentação gradativamente (primeiro - líquidos, depois - alimentos pastosos, após - sólidos);
  - Administrar protetores gástricos e antieméticos;
  - Se paciente permanecer sintomático ou quando há suspeita de lesões corrosivas, considerar endoscopia digestiva alta.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeitos tóxicos de bases cáusticas e substâncias semelhantes -T54.3;**
  - **Efeito tóxico de fenol e homólogos do fenol - T54.0;**
  - **Efeitos tóxicos de substância corrosiva NE - T54.9;**
  - **Efeitos tóxicos de outros compostos corrosivos orgânicos - L54.1**

## Referências

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Hidrogen Peroxide. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0.Truven Health Analytics, 2014. Hidrogen Peróxide. Acesso em: 28 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Phormaldeyde. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0.Truven Health Analytics, 2014. Phormaldeyde. Acesso em: 28 set. 2016.

WAX, P.M. Antiseptics, disinfectants and sterilants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1295-1306, 2015.

## Naftaleno e Paradiclorobenzeno

### Visão Geral

São produtos utilizados como repelente de traças, desodorizante de sanitários e mictórios. Possuem odor característico que pode ser facilmente identificado. Atualmente o paradiclorobenzeno vem substituindo o naftaleno na elaboração desses produtos, por se tratar de uma substância menos tóxica.

### Apresentações

Naftaleno e Paradiclorobenzeno: Em forma de cristais, flocos ou bolas ("bolinhas de naftalina")

### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

- O naftaleno pode causar hemólise e metemoglobinemia por estresse oxidativo;
- O mecanismo de toxicidade do paradiclorobenzeno ainda não está totalmente esclarecido.

### Dose Tóxica

- Naftaleno: a dose de 1 a 2 g (4 a 8 bolas de naftalina) pode provocar letargia e convulsão, mas quantidades menores já podem ser tóxicas em pacientes com deficiência de G6PD.
  - Ficar atento se as bolinhas são novas ou já estão no ambiente há muito tempo, pois neste caso há diminuição do efeito tóxico;
- Paradiclorobenzeno: menos tóxico que o naftaleno, ingestões de até 20 g são bem toleradas por adultos.

### Farmacocinética

- Ambos os compostos são bem absorvidos por via oral ou via inalatória;
- O naftaleno é metabolizado no fígado a 1-naftol e 2-naftol e os seus conjugados são eliminados pela urina;
- O principal metabólito do paradiclorobenzeno é o 2,5-diclorfenol, eliminado pela urina de forma conjugada ou sulfatada.

## Manifestações clínicas

### ▪ Naftaleno

#### ° Ingestão ou inalação:

- Cefaleia;
- Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal;
- Hepatomegalia ou esplenomegalia;
- Excitação de sistema nervoso central – convulsão;
- Hemólise;
- Formação de metemoglobina;
- Acidose metabólica;
- Hemoglobinúria;
- Insuficiência renal.

#### ° Exposição cutânea ou ocular:

- Pode provocar irritação local, como conjuntivites e dermatites de contato.

A hemólise ou metemoglobinemia geralmente torna-se clinicamente evidente 24 a 48 horas pós-exposição, mas mais tipicamente no 3º dia após exposição, devido ao tempo necessário para a biotransformação de naftaleno. Sinais e sintomas de hemólise e metemoglobinemia são inespecíficos e incluem: taquicardia, taquipneia, falta de ar, fraqueza generalizada, diminuição da tolerância ao exercício e excitação do sistema nervoso central.

A metemoglobinemia pode produzir cianose, enquanto a hemólise pode produzir palidez e icterícia. Quadros de insuficiência renal como complicação de hemólise e hemoglobinúria induzida por naftaleno são relatadas. Pacientes portadores de deficiência de G6PD, possuem maior risco de desenvolver hemólise e metemoglobinemia.

### ▪ Paradiclorobenzeno

- ° Considerado menos tóxico que a naftalina. Os efeitos da intoxicação aguda geralmente incluem náuseas, vômitos, cefaleia e irritação de mucosas. Porém, em alguns casos de exposição crônica, alguns efeitos graves podem ser observados, tais como: anemia hemolítica, fraqueza muscular, disfunção cerebral, leucoencefalopatia e declínio cognitivo. Estes sintomas costumam aparecer meses após a exposição e se reverterem por completo após cessar o contato com o agente tóxico.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição;
- **Complementar**
  - **Laboratorial Geral**
    - Hemograma, eletrólitos, enzimas hepáticas, função renal, urina 1, nível sérico de G6PD, dosagem sérica de metemoglobina (em pacientes cianóticos); Raio-x: a radiografia abdominal pode ajudar a diferenciar qual a substância foi ingerida. O paradiclorobenzeno é mais radiopaco que o naftaleno (Figura 19);
  - **Laboratorial Específico**
    - Não há.

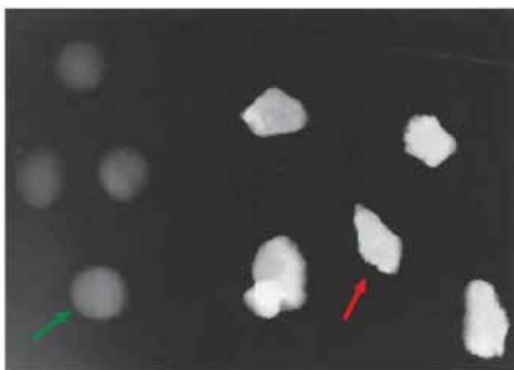


Figura 19 - Radiografia do paradiclorobenzeno (seta vermelha) e do naftaleno (seta verde).

KIM, H.K. Camphor and moth repellents. In: HOFFMAN, R.S.; et al. Goldfrank's toxicologic emergencies, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1307-1314, 2015

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações:** por outros agentes capazes de causar hemólise e metemoglobinemia.
- **Outras condições:** anemia hemolítica e metemoglobinemia por outras causas.

## Tratamento

### ■ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;
- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

### ■ Descontaminação

Quando a exposição for cutânea ou ocular, lavar a pele e irrigar os olhos copiosamente com água ou soro fisiológico. Em pacientes alertas, está indicada a administração de carvão ativado via oral.

### ■ Antídoto

Não há.

### ■ Medidas de eliminação

A hemodiálise não é indicada de rotina, mas pode ser realizada em casos de insuficiência renal.

### ■ Sintomáticos

- Administrar benzodiazepínicos se houver convulsão;
- Administrar azul de metileno em casos de metemoglobinemia (ver capítulo 3: Antídotos e medicamentos auxiliares no tratamento das intoxicações);
- Todo paciente deve ser admitido para avaliação quando há ingestão intencional, sintomatologia, deficiência de G6PD e quando a quantidade ingerida for maior que 1 "bolinha" de naftalina;
- Critério de alta: Todo paciente com resultados de exames laboratoriais sem alterações, e que permanecerem assintomáticos por um período de 6 horas, podem ser dispensados com a orientação de retornar após 5 dias para controle de hemograma e Urina 1;
- Todos os pacientes devem ser instruídos a observar qualquer sintomatologia até cerca de 5 dias após a exposição, e retornar ao hospital caso apresentem algum sintoma.
- Endoscopia digestiva alta: A avaliação endoscópica deve ser feita em casos em que o paciente se apresenta precocemente e não tenha se alimentado próximo ao horário da exposição.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Efeitos tóxicos de substância corrosiva NE - T54.9**

## Referências

KIM, H.K. Camphor and moth repellents. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1307-1314, 2015.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. 2013. Naphthalene. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014. Naphthalene. Acesso em: 28 set. 2016.



## Solventes, Ceras e Polidores

### Visão Geral

- Solventes são substâncias utilizadas para a dispersão de outra substância em seu meio. A maioria são hidrocarbonetos;
- As ceras e os polidores de metais são utilizados no processo de abrilhantamento de pisos e objetos.

### Exemplos de substâncias

- Solventes e Ceras para piso - à base de hidrocarbonetos (solventes orgânicos). Ver capítulo 4. 1: Drogas depressoras do SNC (inalantes);
- Polidores para móveis - à base de hidrocarbonetos e óleos minerais;
- Polidores para metais - à base de abrasivos (carbonato de cálcio), solventes, cáusticos (hidróxido de amônio).

### Mecanismo de Efeitos Tóxicos

São produtos que causam irritação direta em pele e mucosas. Se inalados, podem produzir pneumonite química ou rebaixamento do sistema nervoso central.

### Dose Tóxica

A dose tóxica é variável e depende do agente envolvido e da via de contato (aspiração, ingestão ou contato em pele e mucosas).

### Farmacocinética

Pouco se sabe sobre a farmacocinética dos solventes.

- O início e duração da ação após a inalação costumam ser rápidos;
- A eliminação se dá pela via pulmonar, hepática ou ambas, dependendo da substância;
- Os hidrocarbonetos alifáticos são eliminados via pulmonar sem alteração.

## Manifestações clínicas

- O contato com a pele ou olhos pode causar irritação local, queimaduras ou lesão da córnea;
- A ingestão pode causar náuseas e vômitos, podendo haver gastroenterite hemorrágica. Em alguns casos, pode ocorrer toxicidade sistêmica, com agitação, confusão mental, ataxia, cefaleia ou rebaixamento do nível de consciência. A exposição significativa a hidrocarbonetos pode causar síncope, arritmias, coma e parada respiratória;
- A aspiração pulmonar produz o aparecimento imediato de tosse ou asfixia, podendo evoluir para pneumonite química caracterizada por desconforto respiratório, incluindo taquipneia, roncos, hipóxia e hipercapnia.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição e na presença de sintomas respiratórios ou gastrintestinais.
- **Complementar**
  - **Laboratorial geral**
    - Eletrólitos, glicose, RX tórax e abdome, função hepática, função renal, gasometria, ECG, endoscopia digestiva alta para determinados casos;
  - **Laboratorial específico**
    - Não há exame específico para o diagnóstico.

## Diagnóstico Diferencial

- **Outras intoxicações:** outros produtos com propriedades irritativas do sistema respiratório e gastrintestinal.
- **Outras condições:** outras condições que produzam irritação em vias respiratórias e trato gastrintestinal.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio se necessário;

- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

Não é indicada.

- **Antídoto**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Manter o paciente em jejum até a melhora dos sintomas; após 1 hora, reintroduzir alimentação gradativamente (primeiro - líquidos, depois - alimentos pastosos, após - sólidos);
- Administrar protetores gástricos e antieméticos;
- Se o paciente permanecer sintomático ou quando há suspeita de lesões corrosivas, considerar endoscopia digestiva alta;
- Aspiração pulmonar: tratar broncospasmo com broncodilatores inalatórios e administrar oxigênio suplementar. Não utilizar corticoides ou antibióticos de forma profilática.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de derivados de petróleo - T52.0;**
  - **Efeito tóxico de outros solventes orgânicos - T52.8;**
  - **Efeito tóxico de solventes orgânicos NE - T52.9**

## Referências

GUMMIN, D.D. Hydrocarbons. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1334-1345, 2015.

OLSON, K, R. **Manual de toxicologia clinica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

# Intoxicação por praguicidas

# 10

## Visão Geral

De acordo com a legislação brasileira os praguicidas são denominados agrotóxicos e são definidos como: “produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos”. São também componentes desse grupo, as substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento; (Lei Federal 7.802/1989). Podem ser classificados de acordo com o tipo de praga a ser controlada ou com a sua estrutura química. Serão descritos nesse capítulo, de acordo com o critério de incidência e gravidade das intoxicações, os seguintes produtos:

- Inibidores da colinesterase: carbamatos e organofosforados;
- Inseticidas Piretróides;
- Inseticidas Organoclorados;
- Herbicidas.

## Quadro 50 - Apresentações dos Praguicidas

| GRUPO QUÍMICO           | AGENTES<br>(Alguns representantes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organofosforados</b> | Bromofós, Clorpirifós, Diazinona, Diclorvós (DDVP); Fentiona (DMTP), Forato, Malationa, Metamidofós, Parationa-metílica e etílica, Temefós, Triclorfom.                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Carbamatos</b>       | Aldicarbe, Carbofuram, Carbaril, Propoxur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Piretróides</b>      | Tipo I: não contém grupo ciano (CN- ) na molécula: Aletrina, Bioaletrina, Permetrina;<br>Tipo II – contém grupo Ciano (CN- ) – mais tóxicos<br>Cipermetrina, Lambda-Cialotrina, deltametrina, fenvalerato, flumetrina.                                                                                                                                                                 |
| <b>Organoclorados</b>   | Derivados do cloro-benzeno: DDT, DDE, Dicolof, Pertane, Metoxiclor, Metoclor, Anofex, Diclorfano, Gesapon, etc.<br>Derivados do benzeno e ciclohexanos clorados: HCE, HCH, Lindano (gama BHC), etc.<br>Derivados policíclicos clorados: Aldrina, Dieldrina, Heptacloro, Clordano, Endossulfan, Clordecone, Mirex, Endrina, etc. Derivados canfenos clorados: Toxafeno, Estrobano, etc. |
| <b>Herbicidas</b>       | Paraquat (Gramoxone®, Gramoxil®); Glifosato (Round up®).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

- A lista dos praguicidas usados no Brasil, por monografias, princípio ativo e nomes comerciais, está no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

As intoxicações por praguicidas podem ocorrer tanto no ambiente rural, com o no ambiente urbano. As circunstâncias mais comuns envolvendo crianças são os acidentes, pela presença desses agentes no ambiente doméstico. Os adultos geralmente se expõem por meio das tentativas de suicídio, das exposições ocupacionais e dos acidentes em decorrência do uso inadequado dos produtos.

## 10.1 Inibidores da colinesterase: carbamatos e organofosforados

### Visão geral

Utilizados amplamente no controle de insetos e outros parasitas, podendo ser utilizados com finalidade agrícola, doméstica ou veterinária. Atualmente existem cerca de 29 princípios ativos organofosforados e 14 carbamatos, utilizados sozinhos ou em formulações.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Inibição da Acetilcolinesterase, resultando no acúmulo de acetilcolina nas sinapses colinérgicas no sistema nervoso central, periférico somático e autônomo, levando ao aumento da resposta nos receptores pós-sinápticos, nicotínicos ou muscarínicos;
- No caso dos inseticidas carbamatos, a inibição é reversível e a reativação da enzima é espontânea e rápida, geralmente acontece em menos de 24 horas;
- Nas exposições a inseticidas organofosforados, a inibição é quimicamente mais estável quando comparada aos carbamatos e a recuperação da enzima pode ser mais lenta, podendo levar dias a semanas e até ser irreversível, onde a reativação dependerá da síntese de novas moléculas de acetilcolinesterase.

### Dose tóxica

- Varia de acordo com o princípio ativo porém é sempre uma intoxicação potencialmente grave necessitando de um diagnóstico rápido e pronta intervenção terapêutica;
- Atentar para:
  - Produtos destinados ao uso agrícola, veterinário e os clandestinos, por conterem maiores concentrações do princípio ativo;
  - Tentativa de suicídio, onde existe o risco de ingestão de doses elevadas.

### Farmacocinética dos Carbamatos

- **Absorção**
  - Bem absorvidos por ingestão e inalação e através da pele e mucosas;



- Trabalhos recentes mostram que atravessam a barreira hematoencefálica;
- Pico plasmático em cerca de 30 a 40 minutos da ingestão.

- **Distribuição**

- São lipossolúveis possibilitando uma boa distribuição em todos os tecidos incluindo o SNC;
- O Aldicarb na forma líquida possui uma elevada lipofilicidade e uma toxicidade dérmica muito maior que a de outros carbamatos.

- **Metabolismo**

A maior parte é biotransformada no fígado.

- **Eliminação**

Cerca de 90% é excretado na urina dentro de 3 a 4 dias.

## Farmacocinética dos organofosforados

- **Absorção**

- Bem absorvidos por todas as vias. Deve-se ficar atento às exposições cutâneas maciças, pois podem causar grave toxicidade;
- A presença de lesões cutâneas ou ambientes com altas temperaturas aumentam a absorção;
- A dificuldade de remoção destes compostos da pele e da roupa, pode explicar algumas intoxicações crônicas, assim como o uso inadequado dos EPIs para via respiratória e cutânea;
- O pico plasmático difere muito conforme o princípio ativo, variando de minutos como é o caso dos derivados *oxons* ou *tions* de ação rápida, até horas como é o caso do clorpirifós.

- **Distribuição**

Volume de distribuição: A maioria é lipofílico, levando a um grande volume de distribuição e a possibilidade de acúmulo em tecido adiposo protegidos do metabolismo. A mobilização deste estoque pode causar recorrência da crise colinérgica, sendo mais provável com compostos altamente lipofílicos como a fentiona.

- **Metabolismo**

- Hepático;
- Alguns OF, após biotransformação, geram subprodutos mais



tóxicos que os compostos que lhes deram origem como, por exemplo, a *parationa* e a *malationa*, que se transformam em *paraoxon* e *malaoxon*, respectivamente.

- **Eliminação**  
Renal.

## Manifestações clínicas

- **Agudas**
  - **Muscarínicas:** Salivação, sudorese, lacrimejamento, hipersecreção brônquica, bradicardia, miose, vômitos e diarreia;
  - **Nicotínicas:** Taquicardia, hipertensão, midríase, fasciculações, fraqueza muscular e hiporreflexia, podendo evoluir para paralisia dos músculos respiratórios;
  - **Centrais:** Agitação, labilidade emocional, cefaleia, tontura, confusão mental, ataxia, convulsões e coma.
- **Tardias**
  - As intoxicações graves por inseticidas inibidores das colinesterases habitualmente estão associadas a distúrbios ácido-básicos, metabólicos e hidroeletrólíticos;
  - Nas intoxicações agudas por inseticidas OF, podem ocorrer quadros clínicos neurológicos mais tardios;
  - **Síndrome intermediária:** Aparece 24 a 96 horas após a exposição, e é caracterizada pela paralisia das musculaturas proximal e respiratória que pode ocorrer com alguns OF tais como: fentiona, malationa, diazinona, monocrotofos, metamidofos, parationa metilica, parationa etílica;
  - **Polineuropatia tardia:** pode ocorrer após 7 a 21 dias da exposição a alguns OF como o metamidofos, a malationa e o clorpirifos entre outros (*Organic Phosphorous-Counpoud Induced Delayed Neuropathy - OPIND*);
  - **Desordens neuropsiquiátricas:** Em exposições agudas à altos níveis de OF ou nas exposições à baixas doses por períodos prolongados, tem sido descritas em trabalhadores expostos à OF, desordens neuropsiquiátricas induzidas por OF (*Chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder - COPIND*); Estas desordens vão desde manifestações inespecíficas tais como sonolência, ansiedade. alterações da memória, fadiga, até manifestações mais graves como delírio, agressividade e alucinação.

## Diagnóstico

### ■ Clínico

- Baseado na história de exposição aos agentes inibidores da colinesterase;
- Na intoxicação aguda buscar as manifestações agudas colinérgicas;
- Na intoxicação crônica, além da observação dos sinais que aparecem tardiamente, a monitorização laboratorial por meio do indicador de efeito - determinação da atividade enzimática da colinesterase eritrocitária - pode contribuir para o diagnóstico.

### ■ Complementar

#### ◦ Laboratorial geral

- Hemograma, glicemia, funções hepática e renal, gasometria, eletrólitos, ECG, CPK.

#### ◦ Laboratorial específico

- O método mais utilizado para a determinação da atividade enzimática das colinesterases é o de Ellmann:
  - \* Valores de referência (método de Ellman):
    - \* Plasmática: 1,3 a 7,8  $\Delta A/\text{min/mL}$ ;
    - \* Sangue total: 15,5 a 31,0  $\Delta A/\text{min/mL}$ ;
    - \* Eritrocitária: 32,0 a 58,0  $\Delta A/\text{min/mL}$ .
  - \* Em intoxicações agudas, espera-se encontrar a colinesterase plasmática abaixo de 1,3  $\Delta A/\text{min/mL}$ . As outras duas colinesterases tem maior importância na avaliação da exposição crônica. A colinesterase plasmática também pode estar alterada em condições não relacionadas com a intoxicação como disfunção hepática ou gravidez;
  - \* Para o monitoramento da exposição ocupacional aos pesticidas, podem ser adotadas outras metodologias analíticas na forma de kits portáteis, tais como o Test-mate ChE Colinesterase com valor de referência:
    - \* Eritrocitária: 2,77 a 5,57 U/mL
    - \* Para monitoramento da exposição ocupacional deve-se observar a Norma Regulamentadora - NR-7, contida na Portaria SSST nº 24, de 29 de dezembro de 1994;

Observação: Dispensar o paciente somente após franca reativação da colinesterase plasmática. Observar que o rebaixamento da colinesterase plasmática nem sempre se correlaciona com a gravidade do quadro clínico.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Por medicamentos anticolinesterásicos utilizados na Doença de Alzheimer (cloridrato de donepezil e rivastigmina) e na miastenia gravis (Piridostigmina).
- **Outras condições**
  - Edema agudo pulmonar.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - Evitar o uso de succinilcolina em caso de IOT.
- **Descontaminação**
  - Em pacientes que apresentem exposição cutânea, as medidas de descontaminação externa da pele, cabelos, olhos, e a retirada de vestimentas e calçados contaminados devem ser realizadas concomitantemente com as medidas de reanimação e a aplicação de antídotos. Indica-se lavar a pele com quantidades abundantes de água e utilizar sabão neutro, principalmente em banho de chuveiro, se possível. Os atendentes devem utilizar luvas e proteção para evitar contato com secreções e roupas contaminadas;
  - Realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% até 1 hora após ingestão;
  - Administrar carvão ativado por SNG após realizar a lavagem gástrica;
  - Observar se o paciente apresentou episódios de vômitos espontaneamente. Nessa situação, a lavagem gástrica não é

indicada, devendo-se realizar o tratamento sintomático (antieméticos) e administrar apenas o carvão ativado.

- **Antídotos**

- A atropina e as oximas são recomendadas para o tratamento das intoxicações causadas por inibidores de colinesterases.

- **Atropina**

- Age como um bloqueador dos receptores muscarínicos, evitando a ação da acetilcolina acumulada nas sinapses. É um antagonista competitivo e o medicamento de escolha para as manifestações muscarínicas e do SNC. Não estabelece a reativação da enzima inibida e não influi na eliminação dos agentes anticolinesterásicos; não atua nos sintomas causados pela estimulação de receptores nicotínicos, principalmente de origem muscular e na depressão respiratória;
    - O tratamento adequado com o sulfato de atropina pode salvar a vida do paciente intoxicado.
      - \* Dose inicial: Sulfato de atropina IV, na dose de 1 a 4 mg (em crianças, 0,05 a 0,1 mg/kg de peso) *in bolus*;
      - \* Repetir a cada 2 a 15 minutos até a atropinização plena do paciente, dependendo da gravidade do caso. Em casos graves poderá ser necessário o uso de grande quantidade de atropina, sendo fundamental manutenção de estoque mínimo na sala de emergência;
      - \* A atropinização adequada traduz-se pelo desaparecimento dos sintomas muscarínicos, especialmente com a melhora da hipersecreção pulmonar, do broncoespasmo e consequentemente da oxigenação tecidual, além da secar de pele e mucosas e elevação da frequência cardíaca. A melhora pulmonar nem sempre ocorre simultaneamente ao desaparecimento dos demais sintomas colinérgicos;
      - \* A miose é um dos últimos parâmetros a ser revertido, e não deve ser utilizado para avaliar a melhora da intoxicação aguda;
      - \* A persistência ou retorno dos sintomas muscarínicos indica a necessidade de doses adicionais de atropina;
      - \* Nos casos graves, poderá ser necessário o aumento das doses ou a redução do intervalo entre elas;

- \* Deve-se evitar o uso de infusão intravenosa contínua tanto pelo fato de ser menos eficaz na obtenção da atropinização adequada, assim como pelo maior risco de intoxicação atropínica (febre, rubor de pele, agitação, delírio e taquicardia e midríase);
- \* Deve-se diminuir a dose da atropina progressivamente conforme a melhora clínica;
- \* É importante assegurar a oxigenação tecidual e corrigir a acidose para melhorar a ação da atropina e diminuir o risco de fibrilação ventricular.
  - \* Apresentação mais frequente: sulfato de atropina, ampolas com 0,25 mg/mL ou 0,5 mg/mL.

#### ° Oximas

- O efeito terapêutico esperado das oximas é a reativação da acetilcolinesterase;
- A indicação das oximas deve basear-se na gravidade das manifestações clínicas do paciente, especialmente aqueles que apresentam sintomas colinérgicos graves e persistentes, mesmo após várias horas de atropinização adequada. O início do tratamento deve ser o mais precoce possível em relação à exposição, e mantido preferencialmente até 12 horas após o desaparecimento dos sintomas colinérgicos;
- Pode ser recomendada essencialmente no tratamento das intoxicações moderadas a graves por inseticidas organofosforados, sendo mais efetiva quanto mais precocemente utilizada nas primeiras 24 horas após a exposição, e antes de ocorrer inativação permanente da acetilcolinesterase;
- Nas intoxicações por carbamatos, as oximas são contra-indicadas apenas para o inseticida carbaril;
- Pode ser utilizada nas intoxicações graves por carbamatos de alta toxicidade aguda, como o aldicarbe, promovendo uma recuperação clínica mais rápida e sem efeitos adversos importantes. Como outros carbamatos geralmente determinam intoxicações leves e de curta duração, as oximas não são indicadas no seu tratamento;
- Apesar das indicações este produto é de difícil acesso no mercado nacional.

- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Diazepam para controlar fasciculações, convulsões e hipertensão;
- Corrigir hipotensão com volume, utilizar drogas vasoativas em casos refratários;
- Antibioticoterapia em caso de broncopneumonia aspirativa.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de inseticidas organofosforados e carbamatos - T60.0**

## Referências

ALONZO, H. G. A.; CORREA, C. L. Praguicidas. In: OGA, S., CAMARGO, M. M. A., BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**, v. 1, ed. 4, São Paulo: Atheneu, 2014.

EDDLESTON, M. Insecticides: Organic phosphorus compounds and Carbamates. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.1409-1424, 2015.

FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; WONG, A. Intoxicações frequentes por praguicidas. In: LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 3, Barueri: Manole, 2007.

SCHONWALD, S. Pesticides. In: SCHONWALD, S. **Medical Toxicology: A synopsis and study guide**, v. 1, ed. 1, Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2001.

SCHVARTSMAN S. Inseticidas e produtos usados preponderantemente como inseticidas. In: SCHVASTSMAN S. **Intoxicações agudas**, v. 1, ed. 4, São Paulo: Sarvier, 1991.



## 10.2 Inseticidas Organoclorados

### Visão geral

- Essa classe de inseticidas foi amplamente utilizada no passado, porém a partir da década de 1970, a maioria foi proibida ou teve seu uso restrito, devido a suas propriedades de bioacumulação, biomagnificação e persistência;
- Os organoclorados podem ser agrupados em 4 categorias (ver Quadro 1) apresentando diferenças em relação a dose tóxica, absorção, acumulação em tecido adiposo, biotransformação e à eliminação, porém seu quadro clínico em seres humanos é similar;
- No Brasil os pesticidas organoclorados estão proibidos ou em processo de retirada programada.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

Interferem com o fluxo normal de sódio e potássio na membrana axonal, causando hiperexcitação do sistema nervoso central, resultando em perturbações dos processos mentais e convulsões.

### Dose Tóxica

- Varia de acordo com o princípio ativo;
- Toxicidade baixa: DL50 oral animal > 1g/Kg:
  - Hexaclorobenzeno, metoxicloro;
- Toxicidade moderada: DL50 animal > 50mg/Kg e < 1 g/Kg.:
  - Clordano, DDT, heptacloro, kepone, lindano, mirex, toxafeno;
- Toxicidade alta: DL50 em animal < 50 mg/Kg:
  - Aldrina, dieldrina, endossulfan, endrina.

### Farmacocinética

- **Absorção**
  - Todos são bem absorvidos por via oral/
  - Por via dérmica a absorção é variável dependendo do composto, sendo significativa com a aldrina, dieldrina e endrina/
  - Por via inalatória é pouco absorvido.



- **Distribuição**
  - São altamente lipofílicos, o que permite sua distribuição para todo o organismo;
  - Possuem rápida redistribuição do SNC para o sangue e daí para o tecido adiposo, onde se acumula.
- **Metabolismo**
  - Lento para alguns como DDT, DDE, dieldrin, heptaclor, mirex, favorecendo a bioacumulação;
  - Rápido para outros, tais como endossulfan, endrin, lindano, que são pouco persistentes nos tecidos.
- **Eliminação**
  - O tempo de meia-vida dos compostos que possuem metabolismo lento varia de meses a anos, enquanto que para o lindano é de 21 horas em adultos;
  - A principal via de excreção é a biliar, mas alguns metabólitos são encontrados na urina. Muitos compostos tais como o mirex possuem recirculação entero-hepática ou entero-entérica;
  - Todos os compostos altamente lipossolúveis são excretados no leite materno.

## Manifestações Clínicas

- Logo após a ingestão podem ocorrer cefaléia, náuseas, vômitos, parestesias de língua, lábios e face, tremores, confusão mental, convulsões e coma;
- Como são lipossolúveis e se acumulam em tecido adiposo, a duração da toxicidade poderá ser demorada.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição aos agentes e no exame clínico
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Os níveis sanguíneos não estão imediatamente disponíveis e não são úteis para o tratamento de emergência.

- **Laboratorial geral**

- Hemograma, glicemia, funções hepática e renal, gasometria, eletrólitos, ECG, CPK.

## Diagnóstico diferencial

É menos importante quando o produto é claramente citado pelo paciente, familiares e/ou equipe de atendimento pré-hospitalar. Quando esta informação é desconhecida, considerar as inúmeras outras causas de alterações do SNC, digestivas, de convulsões e de coma.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

- Em pacientes que apresentem exposição cutânea, as medidas de descontaminação externa da pele, cabelos, olhos e a retirada de vestimentas e calçados contaminados devem ser realizadas. Indica-se lavar a pele com quantidades abundantes de água e utilizar sabão neutro, principalmente em banho de chuveiro, se possível. Os atendentes devem utilizar luvas e proteção para evitar contato com secreções e roupas contaminadas;
  - Realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% até 1 hora após ingestão;
  - Administrar carvão ativado por SNG após realizar a lavagem gástrica;
  - Observar se o paciente apresentou episódios de vômitos espontaneamente. Nessa situação, a lavagem gástrica não é indicada, devendo-se realizar o tratamento sintomático (antieméticos) e administrar apenas o carvão ativado.

- **Antídotos**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Doses repetidas de carvão ativado ou resina de colestiramina podem ser administradas para evitar a recirculação entero-hepática.

- **Sintomáticos**

- Benzodiazepínicos para controlar convulsões;
- Arritmias ventriculares podem responder a beta-bloqueadores como propranolol ou esmolol;
- Antibioticoterapia em caso de broncopneumonia aspirativa.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de inseticidas halogenados - T60.1**

## Referências

ECOBICHON, D. J. Toxic effects of pesticides. In: KLAASEN, C. D. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6ed. New York: McGraw-Hill; p. 763-810, 2001.

HOLLAND, M. G. Insecticides: Organic chlorines, pyrethrins/pyrethroids, and insect repellents. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.1435-1448, 2015.

## 10.3 Inseticidas Piretróides

### Visão geral

São um grupo de inseticidas sintéticos derivados das piretrinas naturais, que são extraídas das flores de crisântemo. De acordo com a sua estrutura química, podem ser divididos em 2 grupos:

- Tipo I: não possuem o grupo ciano. A maioria produz a síndrome T, caracterizada por tremores em experimentos com ratos;
- Tipo II: possuem um grupo ciano, o que aumenta muito a neurotoxicidade em animais e insetos e tende a produzir a síndrome CS em estudos com animais, que cursa com coreoatetose e salivação.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Atuam diretamente nos axônios prolongando a despolarização do canal de sódio, levando a uma hiperexcitação do sistema nervoso;
- Em concentrações altas, os piretróides do tipo II ligam-se aos receptores do GABA bloqueando os canais de cloro e sua ativação o que também leva a uma hiperexcitabilidade do SNC.

### Dose Tóxica

- Varia de acordo com o princípio ativo;
- A dose oral tóxica em mamíferos é superior a 100 a 1000 mg/Kg. A dose oral aguda potencialmente letal é de 10 a 100 g;
- Observar que produtos de uso doméstico e medicamentos contendo piretróides tem baixa concentração, enquanto produtos de uso agrícola, veterinário e clandestinos contem maiores concentrações do princípio ativo.

### Farmacocinética

- **Absorção**
  - Absorvido por via oral e inalatória; sendo observados efeitos sistêmicos após exposições maciças. Os piretróides não são compostos voláteis, e a toxicidade pulmonar é devido ao solvente utilizado como veículo;
  - Pouco absorvido pela pele, no entanto podem atingir as terminações nervosas periféricas.

- **Distribuição**

- Piretrinas e piretroides são lipofílicos e portanto rapidamente distribuídos ao SNC.

- **Metabolismo**

Rapidamente metabolizados a produtos menos tóxicos que as substâncias originais pelo sistema enzimático CYP450, portanto não se acumulam no organismo.

- **Eliminação**

Os compostos originais e seus metabólitos são eliminados na urina em 12 a 24 horas. Não há evidência que tenham recirculação.

## Manifestações Clínicas

- Tontura, salivação, cefaléia, vômitos, irritabilidade, sintomas de sensibilização e fenômenos alérgicos semelhante a quadros de rinite ou asma, pneumonite e broncoespasmo;
- Sintomas neurológicos são incomuns, porém existem relatos de convulsões e neuropatias complexas associadas à ingestão de doses elevadas;
- Sensações de formigamento e queimação podem ocorrer em áreas da pele em contato direto com o inseticida.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição aos agentes e exame clínico.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Não há.

- **Laboratorial geral**

- Hemograma, glicemia, funções hepática e renal, gasometria, eletrólitos, ECG, CPK.

## Diagnóstico diferencial

- É menos importante quando o produto é claramente citado pelo paciente, familiares e/ou equipe de atendimento pré-hospitalar;
- Com outras intoxicações:

- Solventes, depressores do SNC e substâncias irritantes de pele, mucosas;
- Com outras condições:
  - Outras causas de alterações do SNC, pulmonares e de hipersensibilidade.

## Tratamento

- **Suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - CABD quando indicado.
- **Descontaminação**
  - Indica-se lavar a pele ou cabelos com quantidades abundantes de água e utilizar sabão neutro, se possível em banho de chuveiro. Os atendentes devem utilizar luvas e proteção para evitar contato com secreções e roupas contaminadas. Em pacientes que apresentem exposição ocular, fazer lavagem com SF 0,9%;
  - Em caso de ingestão de grande quantidade de piretroide tipo 2, realizar lavagem gástrica precoce com SF 0,9% e administrar dose única de carvão ativado, desde que o diluente não seja um solvente derivado de petróleo.
- **Antídoto**

Não há.
- **Medidas de eliminação**

Não indicadas.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 104 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de outros inseticidas - T60.2**

## Referências

ECOBICHON, D. J. Toxic effects of pesticides. In: KLAASEN, C. D. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6ed. New York: McGraw-Hill; p. 763-810, 2001.

HOLLAND, M. G. Insecticides: Organic chlorines, pyrethrins/pyrethroids, and insect repellents. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p.1435-1448, 2015.



## 10.4 Herbicida glifosato

### Visão geral

- Herbicida amino-fosfonato, pós-emergencial e não seletivo, não inibidor de colinesterases;
- Comercializado em mistura com o surfactante polioxietileno amina - POEA.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Não está adequadamente esclarecido;
- As formulações contendo glifosato são irritantes e, altas concentrações são corrosivas para o trato gastrointestinal;
- O surfactante POEA parece ser mais tóxico que o próprio glifosato, sendo responsável pelos seus efeitos.

### Dose Tóxica

Ingestão intencional de 30 a 60 mL do produto é suficiente para desencadear o quadro clínico. Casos fatais são descritos com doses entre 100 a 120 mL.

### Farmacocinética

- **Absorção**
  - A ingestão é a via de exposição principal - 40% de uma dose oral é absorvida em ratos. Não são bem absorvidos pela pele;
  - Pico de concentração plasmática:
    - 2 horas.
- **Metabolismo**
  - É mínimo.
- **Eliminação**
  - É predominantemente eliminada inalterada em urina. dentro de 24 horas;
  - Meia-vida de eliminação: < 4 horas.

## Manifestações Clínicas

- Dor em queimação, náusea, vômitos, diarreia, são sintomas comuns;
- Em casos graves, o paciente pode evoluir com hipotensão, acidose metabólica, insuficiência respiratória, oligúria e choque.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição aos agentes e exame clínico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, glicemia, funções hepática e renal, gasometria, eletrólitos, ECG, CPK.

## Diagnóstico diferencial

- **Com outras intoxicações**
  - Causadas por substâncias cáusticas, herbicida paraquat ou outros praguicidas.
- **Com outras condições**
  - Sempre correlacionar com a história clínica.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação.
- **Descontaminação**

Não existem dados que apoiem o uso de descontaminação gastrointestinal.

- **Antídotos**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

A hemodiálise não é eficaz, mas poderá ser indicada em casos de insuficiência renal.

- **Sintomáticos**

Em caso de lesão corrosiva do trato gastro-intestinal avaliar a necessidade de endoscopia digestiva alta e administrar protetores de mucosa.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de Herbicidas e fungicidas - T60.3**

## Referências

ALONZO, H. G. A.; CORREA, C. L. Praguicidas. In: OGA, S., CAMARGO, M. M. A., BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**, v. 1, ed. 4, São Paulo: Atheneu, 2014.

CARBAMATE INSECTICIDES. In: **Poisindex System** (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2015. Disponível em: [www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/0373ED/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/708789/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/0373ED/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/708789/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch) Acesso em: 25 mar 2015.

CHLORINATED HYDROCARBON INSECTICIDES. In: **Poisindex System** (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2015. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/F971CC/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/911F63/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=ChlorinatedHydrocarbonInsecticides&UserSearchTerm=ChlorinatedHydrocarbonInsecticides&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/F971CC/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/911F63/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=ChlorinatedHydrocarbonInsecticides&UserSearchTerm=ChlorinatedHydrocarbonInsecticides&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#). Acesso em: 25 mar 2015.

DARREN, H. L. Pesticidas com hidrocarbonetos clorados. In: Olson, K.R. **Manual de Toxicologia Clínica**, 6ed., 2014.

GLYPHOSATE. In: **Poisindex System** (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2015. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/A96CBB/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5159EF/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/A96CBB/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5159EF/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink)

FILHO, A. A.; CHARNIZON, D. Paraquat. In: FILHO, A. A.; CAMPOLINA, D.; DIAS, M. B. **Toxicologia na prática clínica**, v. 1, ed. 1, Belo Horizonte: Folium, 2001.

FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; WONG, A. Intoxicações frequentes por praguicidas. In: LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 3, ed. 1, Barueri: Manole, 2007.

PARQUAT. In: **Poisindex System** (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2015. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/1E7044/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/B7AE07/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/1E7044/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/B7AE07/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink) Acesso em: 25 mar 2015.

PYRETHROIDS. In: **Poisindex System** (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2015. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/916FD6/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/05FACC/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/916FD6/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD SYNC/05FACC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch) Acesso em: 25 mar 2015.

SCHONWALD, S. Pesticides. In: SCHONWALD, S. Medical Toxicology: A synopsis and study guide , v. 1, ed. 1, Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2001.

SCHVARTSMAN S. Inseticidas e produtos usados preponderantemente como inseticidas. In: SCHVASTSMAN S. **Intoxicações agudas**, v. 1, ed. 4, São Paulo: Sarvier, 1991.

ROBERTS, D. M. Herbicides. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York, NY: McGraw-Hill. Professional; p.1389-1408, 2015.

## 10.5 Herbicida paraquat

### Visão geral

Herbicida dipiridílico não seletivo, usado para controle de ervas daninhas e como desfolhante pré-colheita. Considerado um dos pesticidas mais tóxicos disponíveis, onde a ingestão de 10 a 20 mL de produto a 20% (200 mg/mL) pode causar a morte.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Nas exposições agudas possui efeito corrosivo quando em contato com a pele e mucosas, pode causar lesões teciduais em pulmão, fígado e rins. O mecanismo de lesão tecidual não está completamente elucidado, a hipótese mais aceita é que devido a alta afinidade do Paraquat com os processos de oxirredução, ocorre aumento na formação de radicais livres, dentro dos tecidos alvo, sobrecarregando ou esgotando mecanismos fisiológicos de inativação desses radicais;
- Não ocorre absorção pela pele íntegra e nem por via respiratória.

### Dose Tóxica

- Dose < 20 mg/kg: Corresponde a menos de 7,5 mL do produto concentrado a 20%. Os sintomas são predominantemente gastrintestinais e a recuperação do paciente é possível;
- Dose de 20 a 40 mg/kg: Corresponde a 7,5 a 15 mL do produto concentrado a 20%. Evolução letal na maioria dos casos devido a fibrose pulmonar, porém retardada em duas a três semanas;
- Dose > 40 mg/kg: Corresponde a mais que 15 mL do produto concentrado a 20%. Evolução letal esperada em todos os casos, devido a falência de múltiplos órgãos rapidamente progressiva, ocorrendo óbito entre 1 a 7 dias;
- Dose letal estimada do produto é de 10 a 20 mL para adultos e 4 a 5 mL para crianças.

### Farmacocinética

- **Absorção**

Rapidamente absorvido através do trato GI, alcançando pico plasmático em 2 horas.

- **Volume de distribuição**  
1,2 a 1,6 L/Kg, distribuído para todos os tecidos, principalmente para os pulmões, rins, fígado e tecido muscular.
- **Eliminação**  
Renal, com mais de 90% sendo eliminados sem alterações em 12 a 24 horas, em caso de função renal normal.

## Manifestações Clínicas

- **Manifestação clínica inicial após ingestão**
  - Dor e edema da boca e da garganta e presença de ulcerações orais podem ocorrer;
  - Náusea, vômitos, diarreia, disfagia, hematêmese.
- **Manifestação clínica após 24 horas da ingestão**
  - Colestase, necrose hepática centro lobular, oligúria, insuficiência renal aguda (necrose tubular aguda), pancreatite, tosse, afonia, mediastinite.
- **Manifestações tardias após 1 ou 2 semanas**
  - Edema pulmonar, fibrose pulmonar, hipovolemia, choque, arritmias, coma, convulsões, edema cerebral.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição aos agentes e sintomas como náuseas e vômitos, diarreia, disfagia e hematêmese.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Teste qualitativo para detecção de paraquat em urina com ditionito de sódio.
  - **Laboratorial geral**
    - Função hepática, função renal, hemograma, ionograma, gasometria, rx torax.

## Diagnóstico diferencial

Com outras intoxicações causadas por substâncias cáusticas, herbicida glifosato ou outros praguicidas. Sempre correlacionar com a história clínica.



## Tratamento

O início precoce do tratamento nos casos de ingestão pode ser determinante da sobrevivência do paciente intoxicado. A suspeita de intoxicação é obtida através da história, e a confirmação do diagnóstico por teste colorimétrico simples, que pode confirmar a presença de paraquat em urina, mesmo em pacientes que ainda não apresentem sintomas característicos.

### ■ Medidas de Suporte

- Monitorizar sinais vitais;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada, para manutenção do débito urinário, preservando assim, a eliminação renal do herbicida;
- Monitorizar com frequência funções renal e hepática;
- Não dar oxigênio suplementar pois pode acelerar a toxicidade do paraquat devido à liberação de radicais livres e ao surgimento de fibrose pulmonar. A administração de oxigênio deve ser retardada enquanto possível, até que  $paO_2$  esteja abaixo de 50 mmHg ou ocorra dispnéia progressiva;

### ■ Descontaminação

Geralmente, o paciente apresenta vômitos espontâneos logo após a ingestão. O esvaziamento gástrico deve ser realizado se os vômitos não ocorreram, seguido imediatamente da administração de carvão ativado.

### ■ Antídotos

- Não há;
- o Muitos medicamentos já foram propostos, mas nenhum demonstrou eficácia clínica, incluindo ciclofosfamida, vitamina E, corticóides, acetilcisteína, radioterapia e outros;
- o Alguns estudos mais recentes com anticorpos específicos ainda são inconclusivos e não estão disponíveis para tratamento clínico.

### ■ Medidas de eliminação

- Métodos de remoção extra-corpórea como hemodiálise e hemoperfusão devem ser utilizados precocemente entre 02 a 06 h após a ingestão, mas os resultados são controversos em humanos;
- Considera-se que a eliminação renal do paraquat é mais eficiente, e a hemodiálise tardia usualmente é utilizada conforme os parâmetros gerais para tratamento de insuficiência renal.

- **Sintomáticos**

Tratar a dor e a lesão corrosiva com analgésicos e protetores de mucosa conforme necessidade.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de Herbicidas e fungicidas - T60.3.**

## Referências

GELLER, R. J. Paraquat e ediquat. In: Olson, K.R. **Manual de Toxicologia Clínica**, 6ed., 2014.

ANDRADE FILHO, A. de; CHARNIZON, D. Paraquat. In: ANDRADE FILHO, A. de; CAMPOLINA, D.; DIAS. **Toxicologia na prática clínica**. Belo Horizonte: Folium, p. 257-262, 2001.

FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; WONG, A. Intoxicações frequentes por praguicidas. In: LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 3, p.821-831, Barueri: Manole, 2007.



# Intoxicação por rodenticidas

# 11

## Visão Geral

- Ao longo da história existiram diversos compostos destinados a matar ratos e outros roedores; dentre os mais conhecidos, podemos citar o arsênico, tâlio, carbonato de bário, fluoroacetato de sódio e a estricnina. Devido a alta toxicidade e a baixa especificidade, muitas dessas substâncias tiveram seu uso proscrito, porém ainda podem ser encontrados em produtos clandestinos ou em estoques antigos;
- Atualmente são utilizados rodenticidas antagonistas da vitamina K (anticoagulantes) de curto tempo de ação como o coumatetralil (Racumin®) e de longo tempo de ação, que são os que podem levar a uma maior e prolongada toxicidade e incluem o grupo das idandionas, dos 4-hidroxicumarínicos e outros anticoagulantes, como pode ser visto na tabela abaixo com alguns nomes comerciais. Podem ser encontrados na forma de granulados, iscas, pellets, ou blocos parafinados. Atuam antagonizando a vitamina K;
- Deve-se também notar que embora a ingestão desses rodenticidas seja a via de exposição mais comum como causa de subsequente toxicidade, pode ocorrer absorção dérmica de preparações líquidas, resultando também em coagulopatia.

**Quadro 51** - Classificação dos raticidas anticoagulantes orais com tempo de ação prolongado ("Supervarfarins")

| INDANDIONAS          | 4-HIDROXICUMARÍNICOS                                    | OUTROS                |
|----------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Clorofacinona</b> | Difenacoum - Bitrex®                                    | Diftialone - Rodilon® |
| <b>Difacinona</b>    | Brodifacoum - Klerat®, Ratak®, Arrazi®                  |                       |
| <b>Pindona</b>       | Bromadiolone - Bromoline®, Maki®, Mata rato®, Ratamex®. |                       |
| <b>Valona</b>        |                                                         |                       |

**Observação:** O rodenticida ilegal mais comum no Brasil é o "chumbinho", que nas últimas décadas se tornou um grave problema de saúde pública, responsável por intoxicações graves e óbitos. Trata-se de um produto clandestino, geralmente contendo inseticidas inibidores da colinesterase, sendo que o aldicarbe (inseticida carbamato) foi a substância mais frequentemente utilizada nesse produto até sua proibição em 2012.

## Referências

ALONZO, H. G. A.; CORREA, C. L. Praguicidas. In: OGA, S., CAMARGO, M. M. A., BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**, 4ed. p.323-341, São Paulo: Atheneu, 2014.

FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; WONG, A. Intoxicações frequentes por praguicidas. In: LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 3, p.821-831, Barueri: Manole, 2007.

## Chumbinho

### Visão Geral

O chumbinho é um produto ilegalmente utilizado como rodenticida, recebendo este nome devido ao seu aspecto granulado e acinzentado, composto geralmente pelo aldicarbe (Temik150®), podendo também ser encontrado com outros ingredientes ativos como carbofurano ou inseticidas organofosforados. O aldicarbe é um inseticida carbamato de uso exclusivamente agrícola, vendido comercialmente como Temik 150®, autorizado até 2012 para utilização em várias culturas, como algodão, amendoim, café, cana-de-açúcar, feijão, fumo, banana, cítricos, batatas e plantas ornamentais. Em outubro de 2012, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento publicou o cancelamento do registro e comercialização do Temik 150®.

O chumbinho tornou-se bastante popular como rodenticida em decorrência de sua ação rápida e alta letalidade. Apesar da ilegalidade, este produto pode ser facilmente adquirido pela população, com baixo custo comercial e tem exposto a população a riscos graves de intoxicação. As circunstâncias de exposição mais frequentes são a tentativa de suicídio e os acidentes com crianças.

O aldicarbe inibe a ação da acetilcolinesterase (AChE), enzima que hidrolisa a acetilcolina em colina e acetato. Para informações sobre intoxicações por inseticidas inibidores da colinesterase, veja o capítulo 10 – Intoxicação por praguicidas.

### Apresentações

Produto granulado, de coloração cinza, chumbo, preto ou azul escuro.

### Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:  
**Efeito tóxico de inseticidas organofosforados e carbamatos - T60.0**

## Referências

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Ato nº 54, de 9 de outubro de 2012**. De acordo com o Decreto 4074, de 04 de janeiro de 2002, atendendo solicitação da empresa proprietária do produto cancelamos o registro do produto Temik 150®, registro nº 00148899. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2012 out 16; Seção 1:9.



## Rodenticidas antagonistas da vitamina K

Existem dois grupos de antagonistas da vitamina K que diferem pelo tempo de ação:

- Varfarina e coumatetralil: com duração de ação curto;
- Supervarfarinas: são mais potentes e têm duração da ação mais prolongada, portanto mais efetivas em roedores resistentes às varfarinas.

### Apresentações

Podem ser encontrados como granulados, iscas, pellets, blocos parafinados, pó ou às vezes como sementes embebidas em solução, geralmente de coloração rosa ou azul.

### Mecanismo dos efeitos tóxicos

Agem como antagonistas competitivos da vitamina K, interferindo na síntese dos fatores vitamina K dependentes: fatores II (protrombina), VII, IX e X. A síntese das proteínas C e S também se mostra reduzida.

### Dose Tóxica

**Quadro 51** - DL50 aguda oral dos principais anticoagulantes para *Ratus norvegicus*.

| ANTICOAGULANTE | DL 50 (mg/Kg) |
|----------------|---------------|
| Varfarina      | 186,00        |
| Brodifacoum    | 0,260         |
| Bromadiolone   | 1,13          |
| Difenacoum     | 1,80          |
| Cumatetralil   | 16,50         |
| Flocumafen     | 0,25          |
| Difetialone    | 0,56          |
| Difacinona     | 3,00          |
| Clorofacinona  | 20,50         |

- **Varfarina**
  - A dose terapêutica para adulto varia de 2 a 10 mg/dia, que deve ser ajustada para cada paciente baseado no INR. Doses únicas de 10 a 20 mg geralmente não causam intoxicação grave;
  - Em pacientes adultos estáveis em uso regular de varfarina, ingestão de doses adicionais ou interações medicamentosas podem levar a aumento da anti coagulação;
  - Em crianças doses maiores que 0,5 mg/kg podem prolongar o INR sem causar sangramento.
- As doses das substâncias abaixo em ingestões agudas são consideradas tóxicas
  - Brodifacoum: 1 a 2 mg;
  - Difenacoum: 25 mg;
  - Clorofacinona: 100 mg.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Biodisponibilidade oral: 100%;
  - Pico de concentração plasmática: 2 a 8 horas;
  - Efeito máximo em 48 a 72 horas.
- **Distribuição**
  - Volume de distribuição: 0,14 L/Kg;
  - Ligação proteica: 99%.
- **Metabolismo**

Hepático.
- **Eliminação**
  - Renal: 92%;
  - Meia-vida: Varia de acordo com a substância envolvida, pode levar de dias a semanas.

## Manifestações clínicas

Pacientes geralmente são assintomáticos na exposição aguda, mesmo na ingestão intencional. Sangramentos e hematomas são observados após exposição em pacientes já com alterações de coagulograma ou em uso crônico de medicamentos com ação anticoagulante.

- Intoxicação leve: distúrbios de coagulação detectados somente em exames laboratoriais;
- Intoxicação moderada: hematomas, hematúria, sangramento intestinal leve, sangramento em gengivas, dor abdominal e epistaxe;
- Intoxicação grave: hemorragias graves e choque hemorrágico;
- Efeito teratogênico: Síndrome varfarínica fetal e outras malformações do SNC.

## Diagnóstico

- **Clínico**  
Anamnese e exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há exame específico.
  - **Laboratorial geral**
    - Controle do Tempo de Protrombina (TP), INR e Atividade de Protrombina (AP) nos três primeiros dias (com 12, 48 e 72 horas da exposição). Não ocorrem alterações logo após a exposição, motivo pelo qual os controles devem iniciar com 12 horas;
    - Controle de Hb/Ht em casos com sangramento.

## Diagnóstico Diferencial

- **Com outras intoxicações**
  - Acidente botrópico, insuficiência hepática (intoxicação por paracetamol, cogumelos amanita).
- **Com outras condições**
  - Hemofilia, deficiência de vitamina K, coagulação intravascular disseminada.

## Tratamento

- **Descontaminação**
  - Lavagem gástrica e carvão ativado devem ser realizados precocemente até 1 hora após ingestão de grandes quantidades;
  - Em doses menores ingeridas acidentalmente por crianças, não é necessário lavagem gástrica, a administração de carvão ativado quando indicada pode ser feita por via oral.

- **Antídoto**

- Vitamina K (fitomenadiona) Apresentação: Kanakion® : ampolas de 1mL= 10mg; Kanakion® MM pediátrico: ampolas de 0,2mL com 2 mg/mL para uso em crianças até 1 ano de idade.
  - Adultos: 10 a 20 mg/dose IM ou IV lentamente (1mg/min). Administrar a cada 8 a 12 horas até normalização do TP. A terapia com Vitamina K deverá ser iniciada apenas se houver prolongamento significativo do Tempo/Atividade da Protrombina (TP/AP) ou do RNI (INR);
  - Crianças: 0,3 a 0,6 mg/kg de peso/dose IM ou IV lentamente (1mg/min). Administrar a cada 8 a 12 horas até normalização do TP/AP.

## Atenção

- Não utilizar vitamina K profilaticamente: pode mascarar uma possível intoxicação;
- Nos casos graves com sangramentos pode ser necessária a reposição com hemoderivados: Sangue total, concentrado de hemácias ou principalmente, plasma fresco;
- Manter acompanhamento clínico e controle laboratorial até o terceiro dia após a ingestão, ou até normalização do TP/AP. Controles com 12, 48 e 72 horas de exposição. Este tempo pode ser prolongado em caso de cumarínicos de longa ação e em uso crônico. Realizar controle laboratorial e observar sinais e sintomas.

## Vigilância

Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.

- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de rodenticidas - T60.4**

## Referências

ALONZO, H. G. A.; CORREA, C. L. Praguicidas. In: OGA, S., CAMARGO, M. M. A., BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**, 4ed. p.323-341, São Paulo: Atheneu, 2014.

Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Long-acting Anticoagulant. In: **Poisindex® System**. Disponível em: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/AC6245/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/863E80/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=450&contentSetId=134&title=ANTICOAGULANTS-LONG+ACTING&servicesTitle=ANTICOAGULANTS-LONG+ACTING#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/AC6245/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/863E80/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=450&contentSetId=134&title=ANTICOAGULANTS-LONG+ACTING&servicesTitle=ANTICOAGULANTS-LONG+ACTING#). Acesso em: 13 de junho de 2016.

FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; WONG, A. Intoxicações frequentes por praguicidas. In: LOPES, A. C. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 3, p.821-831, Barueri: Manole, 2007.

YIP, L. Brodifacoum and long-acting anticoagulants. IN: DART, R.C. et al. **The 5 minutes Toxicology Consult**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 738p.

Rodrigues, E. M.; Franco, L. M. M. **Manual de Toxicologia**. Madri. Ediciones Diaz Santos, 2000.



# Intoxicação por produtos veterinários

# 12

“Produto veterinário é toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada, cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com alimentos, destinados à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos, promotores da produção animal, anti-sépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que usados nos animais, ou no “habitat”, protejam, restaurem ou modifiquem as funções orgânicas e fisiológicas. Compreendem ainda os produtos destinados ao embelezamento dos animais”. (Artigo 2 do Decreto nº 1662/95 / Artigo 25 do Decreto nº 5053/04).

O registro dos produtos veterinários é de responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA.

O mercado brasileiro de produtos veterinários, principalmente na linha “Pet” (pequenos animais de estimação), tornou-se, nos últimos 10 anos, o segundo maior mercado mundial, o que favoreceu a entrada de novas empresas de âmbito nacional e internacional, com novos produtos, cuja composição ainda é pouco conhecida pelos profissionais da saúde. Nos casos de intoxicação deve-se ficar atento para o fato de que os produtos veterinários podem ter maior concentração de princípios ativos, comparado aos compostos de uso doméstico.

As intoxicações por produtos veterinários podem ocorrer por meio de:

- Uso inadequado para o ser humano: Uso de carrapaticidas e pulguicidas, em humanos;
- Intoxicação acidental: Reutilização de embalagens de



produtos veterinários, para diluição ou armazenamento de outros produtos;

- Contaminação indireta através de animais pulverizados com talco anti-pulga e carrapaticidas, contato com coleiras contra pulgas e carrapatos;
- Intoxicação ocupacional: Profissionais veterinários, tratadores de animais que normalmente manuseiam os produtos sem o uso de EPI (equipamento de proteção individual);
- Tentativa de suicídio: Indivíduos que utilizam os produtos veterinários para este fim;
- Ecotoxicidade: Descarte de resíduos e embalagens de produtos veterinários de forma inadequada no meio ambiente;
- Resíduos alimentares: Resíduos em alimentos de origem animal, leite, carne ou outros derivados, de animais tratados com carrapaticidas, vermícidias ou outros, antes da ordenha ou abate, sem o aguardo da quarentena exigida por lei. Com o objetivo de facilitar o reconhecimento dos produtos envolvidos nas intoxicações, assim como sua composição química e seus efeitos nocivos à saúde humana serão descritos nesse capítulo os produtos veterinários mais comumente disponível nas residências.

Neste capítulo serão detalhados os compostos contendo avermectinas, fenilpirazóis e formamidinas. As orientações referentes a compostos contendo agentes organofosforados, carbamatos e piretroides devem ser consultados no capítulo de praguicidas.

A consulta aos produtos veterinários disponíveis no mercado brasileiro pode ser encontrada no compendio de produtos veterinário do Sistema Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal – SIDAN.

Com o objetivo de facilitar o reconhecimento dos produtos envolvidos nas intoxicações, assim como sua composição química, estão descritos, na tabela abaixo, os produtos veterinários mais comumente disponíveis.

## Quadro 52 - Composição química dos produtos veterinários mais comumente disponíveis

| GRUPO QUÍMICO                      | AGENTES<br>(Alguns representantes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Avermectinas e Milbemicinas</b> | <p><b>ABAMECTINA:</b> Abamectina, Abamex La, Abamexim Pour-on, Abamic, Avomectin, Bovicine, Duoitim, Extermonator, Finos, Free Dog, Genesis, Necaverm, Zoosasmi.</p> <p><b>DORAMACTINA:</b> Dectomax, Doragan, Doramaer, Doramectina, Doramaic, Dora-Zoo, Edo-Doramectina.</p> <p><b>VERMECTINA ENDECTOCIDA, LACTONA MACROCÍCLICA:</b> Ivermectina 1%, Ivomec.</p> <p><b>MILBECINAS OXINA ENDECTOCIDA, LACTONA:</b> Milbemax C, Program plus.</p> <p><b>MOXIDECTINA:</b> Moxidectina, Advantage mole, Cydectin alfa, Cydectin Onyx, Moximic, Pro heart.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Fenilpirazóis</b>               | <b>FIPRONIL:</b> Frontline, Topline, Fibroline, Fiprolex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Piretróides</b>                 | <p><b>Tipo I: não contém grupo ciano (CN -) na molécula - Aletrina, Bioaletrina, Permetrina.</b></p> <p><b>Exemplos de produtos com Permetrina:</b> Advantage Max 3, Alcare, Carrapatex, Defendog spray, Ibatel, Magdog repelente, Mata bicheira, Pulvex, Talco canis.</p> <p><b>Tipo II: contém grupo Ciano (CN -) – mais tóxicos Cipermetrina, Lambda-Cialotrina, deltametrina, fenvalerato, flumetrina.</b></p> <p><b>Exemplos de produtos com Cipermetrina:</b> Aciendel, Alatox, Aspresin, Bactrovet, Beltex C, Bio-Ciper, Ciclorfós, Ciperallvet, Ciperfort Pour On, Cipermetrina Calbos Pour on, Cipersin, Cipex Plus, Colosso Pour on, Combo, Controller, Couro limpo pulverização, Noxom, Curandil, Cyperclor, Cypermil, Cythal, DDVP-Cis Nortox, Ectofarma, Ectoprado, Ectrin, Flynox, Flytac.</p>                    |
| <b>Organofosforados</b>            | <p><b>CLORFENVINFÓS:</b> Bibesosl (com diclorvós), Butolfin pó (com deltametrina), carbeson (com diclorvós), mata bicheira - Embrasvete, carrapaticida - Supocade ( com cipermetrina).</p> <p><b>CLORPIRIFÓS:</b> Acindel plus (com cipermetrina e piperonila) Prodip líquido (com diclorvós). <b>DIAZINON:</b> Bulldog coleira antipulgas e carrapatos, Bullcat, Natalene. <b>DICLORFENTION:</b> Mata bicheira Coopere com cipermetrina.</p> <p><b>DICLORVÓS:</b> Alatox (com cipermetrina) Diclorvós Nortox, Sarcolin plus Umbiasco (com amônia), Bernex, Bernilene, Cicatrix, Previn, Coleira anti-pulgas.</p> <p><b>FENTION:</b> Pulfim (Antipulga para gatos e para cães). <b>MALATION:</b> Alcalin, Triclorfon: Berne Kill, Bernifon, Bervemex, Ectoverme; Neguvon, Parasitil, Triclorvet, Ultarlon, Vectall, Vectin.</p> |
| <b>Carbamatos</b>                  | <p><b>CARBARIL:</b> Previn (talco), Pul-Dog ( com ácido bórico), Pulvicanis (com piretrinas), Larvicida Nortox, Pulgoff, Talfon, Tanicid.</p> <p><b>PROPOXUR:</b> Bolfo, Pik pulga, Kiltix, Tanidil (com cumafós), Bybos - antipulga.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Formamidinas</b>                | <b>AMITRAZ:</b> Acarmic, Mitrano, Noxon, Nokalt, Notick, Preventic, Tacplus, Triatox, Carrapaticida, Ticfin, Mitaban, Amipur, Amitox, Bovitraz, Charmdog, Carvet, Clipatic, Ectop, Ectraz, Embratox, Farmitraz, Ibatox, Mitaban, Mitrano, Noxon, Nokalt, Notick, Preventic, Tacplus, Triatox, Carrapaticida, Ticfin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Outros</b>                      | <p><b>ARSÊNICO:</b> Arsenatrol, Tiacetarsamida (dirofilirose).</p> <p><b>DIBUTILFTALATO:</b> Butilftalato, DBP, ácido ftálico dibutil ester.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Avermectinas e milbemicinas

### Visão geral

As avermectinas e milbemicinas são compostos antiparasitários pertencentes a classe das lactonas macrocíclicas, quimicamente relacionadas e naturalmente produzidas a partir do *Streptomyces avermectilis*. Pertencem ao grupo das avermectinas a abamectina, doramectina, ivermectina, eprinomectina e selamectina. A moxidectina é uma milbemicina.

A ivermectina é agente anti-helmíntico de amplo espectro usado na medicina humana e veterinária. Pode ser usada para o tratamento de larva migrans cutânea, estrogiloidíase, oncocercose, sarna e infestação de piolho.

A abamectina, doramectina, e eprinomectina são acaricidas e inseticidas utilizados na agropecuária.

### Apresentações

- Abamectina: Abamectina, Avotan®, Duotim®;
- Doramectina: Dectomax®, Doramectina, Dorax, Exceller;
- Eprinomectina: Eprino\*injetável, Voss performa;
- Ivermectina: Ivermectina 1% Chemitec®, Ivomec®; Revectina, comprimidos de uso humano;
- Moxidectina: Advantage, Advocate, Cydectin, Equest®; Onix®, Pro-Heart® SR-12;
- Selamectina: Revolution® (6 e 12%)

### Mecanismo dos efeitos tóxicos

As avermectinas são agonistas do ácido gama amino butírico (GABA) e do Glutamato, produzindo um aumento do influxo de cloreto nas células, potencializando os efeitos inibitórios pós-sinápticos nas células musculares e nervosas de invertebrados.

Nos mamíferos, apresentam boa margem de segurança, pelo fato de que estes apresentam canais iônicos mediados por GABA restritos ao cérebro e esses compostos são de alto peso molecular, logo, normalmente não conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica. Além disso, os canais de cloreto controlados por glutamato não estão presentes nos nervos e nas células musculares dos mamíferos.

## Dose tóxica

A dose fatal ainda não é bem conhecida. Há relatos na literatura de intoxicação com ivermectina com doses variando de 130 mg em criança (6,7 a 8,7 mg/kg) a 1 g em adulto (15,4 mg/kg), os quais se recuperaram com tratamento de suporte.

Todos os pacientes que, intencionalmente tomarem o produto devem ser encaminhados para avaliação médica.

Todos os paciente que, acidentalmente se expuserem a doses de 1m/kg ou mais e aqueles que estejam sintomáticos devem ser encaminhados para avaliação médica.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - São bem absorvidas por qualquer via, visto que são bastante lipossolúveis;
  - Pico plasmático: A ivermectina quando ingerida, é bem absorvida, com pico de concentração plasmática em 4 horas e em 10 horas para cremes tópicos
- **Distribuição**
  - Distribuem-se amplamente pelo organismo. A ivermectina tem um Vd de 46,9 L;
  - Possuem ligação proteica maior que 99%.
- **Metabolismo**
  - Hepático, principalmente pela via do CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP2D6 e CYP2E1. Possuem ciclo entero-hepático;
  - Tempo de meia vida?
    - Via oral: 18 horas
    - Dérmica: 6,5 dias
- **Eliminação**
  - Principalmente pelas fezes. Menos de 1% é eliminada inalterada por via renal.

## Manifestações clínicas

- Nas intoxicações leves a moderadas podem ocorrer náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tontura, sonolência, leve taquicardia e prurido, rash cutâneo e urticária;
- Em casos graves os efeitos sistêmicos incluem acidose metabólica, hipotensão, pneumonia aspirativa, insuficiência respiratória, convulsões e coma;
- Nos casos de acidente com profissionais, na injeção do produto em animais, as reações locais são suaves, com dor transitória, dormência e a irritação no local de injeção. Reações mais graves, provavelmente são devido à infecção bacteriana de aparelhos de injeção contaminados.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há testes laboratoriais disponíveis.
  - **Laboratorial geral**
    - Monitorar eletrólitos séricos, especialmente em pacientes com vômitos e / ou diarreia significativa, oximetria de pulso e parâmetros respiratórios em pacientes com overdose grave.

## Diagnóstico diferencial

- Outras intoxicações: fármacos que aumentam a atividade do GABA, como barbitúricos, benzodiazepínicos, ácido valpróico ou outras substâncias que possam produzir as manifestações clínicas;
- Outras condições: situações que levem as manifestações clínicas citadas.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;

- Monitorar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - Controlar hipotensão leve com administração de fluidos IV;
  - CABD quando indicado.
- **Descontaminação**
    - Realizar lavagem gástrica com SF 0,9% até 1 hora da ingestão;
    - Administrar carvão ativado por via SNG ou por via oral, como alternativa à lavagem gástrica;
    - Descontaminação cutânea quando indicada com água ou SF 0,9%;
    - Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.
  - **Antídoto**

Não há
  - **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.
  - **Tratamento sintomático**
    - Em casos de convulsão, administrar benzodiazepínicos. Se refratário, usar fenobarbital ou propofol.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Intoxicação por agentes anti-infecciosos e antiparasitários sistêmicos não especificados - T37.9**

## Referências

ECOBICHON, D. J. Toxic effects of pesticides. In: KLAASEN, C. D. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6ed. New York: McGraw-Hill; p. 763-810, 2001.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. 2013. Ivermectin. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX. Acesso em: 04 ago. 2016.

SILVA, H.C. et al. Endectocide activity of a pour-on formulation containing 1.5 per cent ivermectin +0.5 per cent abamectin in cattle. **Vet Rec Open**. v.2, n.1, p.1-11, 2015.



## Fenilpirazóis (Fipronil)

### Visão geral

O fipronil é um inseticida e acaricida pertencente a família dos fenilpirazóis, desenvolvido em meados da década de 1990.

É um composto utilizado como antiparasitário em animais domésticos, no controle de pulgas e carrapatos e também como produto caseiro, em forma de isca, para o controle de baratas, formigas, grilos e cupins.

Atualmente é registrado no Brasil para o controle de cupins, besouros, lagartas e brocas nas culturas de algodão, batata, cana de açúcar, milho e soja.

### Apresentações

É uma alternativa aos inseticidas organofosforados e pode ser encontrado sob a forma de spray, iscas, granulado, pós e grânulos dispersores em água, líquidos, microgrânulos, sólido dispersível e emulsões aquosas.

Como produto veterinário: Frontline®, Topline®, Fibroline®, Fripolex®, Neopet®, Effipro®.

Como agrotóxico de uso agrícola e de uso doméstico: Regent®, Ascend®, Adonis®

### Mecanismo dos efeitos tóxicos

- O fipronil atua diretamente no sistema nervoso central (SNC) dos insetos bloqueando os canais de cloreto ativados por glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA), o que resulta em atividade neural excessiva, paralisia e, conseqüentemente, na morte do inseto;
- A toxicidade sobre os insetos parece ser maior, em relação aos mamíferos, pois os receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) dos insetos apresentam alguma diferença, em termos de estrutura molecular e perfis farmacológicos, dos receptores dos vertebrados. Além disso, o composto pode também bloquear os receptores inibitórios de glutamato ativados por cloreto, que são únicos e exclusivos dos invetebrados. Entretanto a toxicidade para os mamíferos não é desprezível.

## Dose tóxica

O fipronil é um inseticida relativamente novo. A partir de dados sobre a exposição humana ao produto, pode representar risco para a saúde, embora as apresentações disponíveis contenham pequenos volumes do produto e geralmente não são causa de intoxicações graves.

## Farmacocinética

- **Absorção**
  - Bem absorvido quando ingerido;
  - Fracamente absorvido (menos do que 3%) através de pele intacta.
  - Distribuição
    - É amplamente distribuído, particularmente em tecidos gordurosos. Seus metabólitos podem permanecer nos tecidos adiposos por pelo menos uma semana após sua administração oral.
- **Metabolismo**
  - É rapidamente metabolizado no organismo;
  - Além do fipronil, os metabólitos fipronil-sulfona e fipronil-de-sulfinil também são tóxicos para células do fígado e do intestino;
  - Seu metabolismo é inibido pelo butóxido de piperonilo, que é utilizado como um sinergista em algumas preparações para inibir a CYP450.
- **Eliminação**
  - Estudo em carne de bovinos mostrou que a meia vida do fipronil em tecidos gordurosos fica em torno de 18 dias;
  - O fipronil apresenta afinidade pela gordura presente na superfície da pele e nos folículos pilosos, sendo constantemente re-excretado junto a secreção sebácea sobre a pele e pelo dos animais, o que explica seu longo período de ação residual.

## Manifestações clínicas

- A principal característica da toxicidade do fipronil é a convulsão, apesar de não ser frequente;
- Outros sintomas:
  - Ingestão: vômitos, dor orofaríngea e abdominal, cefaleia, sonolência e tonturas podem ocorrer, embora possam ser devido

ao solvente utilizado em algumas preparações. Em exposições mais graves foram relatados, confusão mental, sudorese, hipertensão, taquicardia sinusal e convulsões tônico-clônicas;

- Inalação: cefaleia, dor de garganta, falta de ar, vertigem, tosse, náuseas, fraqueza, visão turva e convulsões;
- Exposição dos olhos: irritação, lacrimejamento e conjuntivite;
- Contato com a pele: irritação no local de contato.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há testes laboratoriais disponíveis.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, eletrólitos, glicemia, gasometria + pH, função hepática e renal, ECG.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Outros agentes que levem a manifestações clínicas descritas acima.
- **Outras condições**
  - Outras causas de alterações do SNC, pulmonares e de hipersensibilidade.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais e mentais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.

- **Descontaminação**

- Realizar lavagem gástrica com SF 0,9% até 1 hora da ingestão;
- Administrar carvão ativado por via SNG ou por via oral, como alternativa à lavagem gástrica;
- Descontaminação cutânea quando indicada com água ou SF 0,9%;
- Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.

- **Antídotos**

Não há.

- **Medidas de eliminação**

Não há indicação.

- **Sintomáticos**

- Tratar convulsões preferencialmente com benzodiazepínicos;
- Corrigir distúrbios metabólicos e ácido-básicos quando presentes;
- Tratar broncospasmo se necessário;
- Os pacientes devem ser observados por pelo menos 6 h após ingestão do toxicante.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de outros pesticidas - T60.8**

## Referências

GOMEZ MANRIQUE, W. **Toxicidade aguda, risco ambiental do fipronil para o guarú (*Poecilia reticulata*) e dissipação no ambiente aquático.** Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Centro de Aquicultura, Jaboticabal, 2009. 58p.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Fipronil. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Helth Analytics, 2014.Fipronil. Acesso em: 04 out. 2016.

NARAHASHI,T. et al. **Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity.** *Hum.Exp.Toxicol.* v.26, n. 4, p. 361–366, 2007.

PALMA, I.D.F. **Fipronil na bioenergética de mitocôndrias isoladas de fígado de rato.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária, 2014. 46p.

TOXBASE®. The National Poisons Information Service. Fipronil. In: **Toxbase managements**. Disponível em: <http://www.toxbase.org/Index-A-Z/F-Products/Vipronil/?UD=OK>. Acesso em: 18 dez. 2015.

## Formamidinas (Amitraz)

### Visão Geral

É um composto formalmidínico com ação ectoparasiticida, amplamente utilizado na medicina veterinária para controle de sarnas, piolhos, carrapatos e pulgas. É utilizado também como inseticida e acaricida na agricultura.

### Apresentações

Acarmic, Amitraz 12,5%, Amitraz 25%, Mítranox, Noxon, Nokalt, Notick, Preventic, Tacplus, Triatox®.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

É um agonista de receptores alfa 2-adrenérgico, semelhante a clonidina, produzindo uma diminuição no tônus adrenérgico. É inibidor da síntese de prostaglandinas ao nível hipotalâmico, interage com os receptores de octopamina do sistema nervoso central e inibe a monoaminoxidase central e periférica.

### Dose tóxica

- Há relato de:
  - Depressão respiratória e do SNC após ingestão de 10 mL;
  - Desenvolvimento de bradicardia e tonturas em uma criança após ingestão de 0,3 mL de uma solução a 5% de amitraz.

### Farmacocinética

- **Absorção**
  - Rapidamente absorvido, alcançando pico plasmático em 1 a 2 horas após a exposição.
- **Distribuição**
  - Amplamente distribuído.

- **Metabolismo**
  - Rapidamente metabolizado no fígado e excretado, principalmente na urina.
- **Eliminação**
  - Mais de 50% da dose ingerida é excretada na urina dentro das primeiras 24 horas e mais de 80%, dentro de 72 horas.

## Manifestações clínicas

- A toxicidade sobre animais e seres humanos afeta vários sistemas, produzindo sinais e sintomas diversos:
  - **Sistema nervoso central:** sedação e depressão neurológica devido à estimulação dos receptores alfa-2. A presença do xileno como veículo pode contribuir com a depressão neurológica, que pode variar de sonolência, torpor e coma a depressão respiratória, ataxia, incoordenação motora, nistagmo, convulsões e neuroirritabilidade;
  - **Termorregulação:** hipotermia por efeito direto sobre o centro regulador no hipotálamo, produzida pela inibição da síntese de prostaglandina;
  - **Respiratório:** efeito depressor direto sobre o centro respiratório com inibição da resposta ao CO<sub>2</sub>;
  - **Sistema cardiovascular:** hipotensão e bradicardia, que pode causar a morte se não for revertida em tempo hábil;
  - **Sistema gastrointestinal:** náuseas, vômitos, íleo e distensão abdominal;
  - **Sistema endócrino:** hiperglicemia e poliúria.
- Amitraz não é um inibidor da colinesterase, apesar da sintomatologia ser semelhante.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.



- **Laboratorial geral**

- Hemograma, glicemia, eletrólitos, gasometria e pH, coagulograma, urina I e, em caso de pacientes sintomáticos, RX tórax, função hepática, renal e ECG.

## Diagnóstico diferencial

- **Com outras intoxicações**

- Intoxicações por inibidores da colinesterase (organofosforados e carbamatos), clonidina, imidazolina e, com outros agentes depressores do SNC como benzodiazepínicos, opióides, barbitúricos, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos e plantas que contenham graianotoxinas - *Rhododendron ssp* (Azaléias) ou glicosídeos cardioativos - *Nerium oleander L.* (Espirradeira), *Thevetia peruviana* (Pers.) *K. Schum* (Chapéu de Napoleão).

- **Com outras condições**

- Outras causas de bradiarritmia, depressão respiratória e do SNC.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - Medidas de aquecimento corporal.

- **Descontaminação**

- Realizar lavagem gástrica com SF até 1 hora após a ingestão;
  - Administrar carvão ativado por SNG após realizar a lavagem gástrica dose única;
  - Em ingestão de doses pequenas, administrar apenas CA VO para descontaminação GI;
  - Realizar a descontaminação cutânea quando indicado;
  - Realizar a descontaminação ocular quando indicado.

- **Antídotos**

- Não existe benefício no seu uso.

- **Medidas de eliminação**

- Não há indicação.

### ▪ Sintomáticos

- Tratar convulsões preferencialmente com benzodiazepínicos;
- Corrigir distúrbios metabólicos e ácido-básicos quando presentes;
- Tratar broncospasmo se necessário;
- Corrigir hipotensão com volume;
- Tratar bradicardia com atropina, pode ser necessário doses repetidas;
- Em caso de depressão respiratória ou do SNC grave podem necessitar de IOT e ventilação mecânica;
- Manter pelo menos 6 horas de observação em virtude de poder ocorrer manifestações cardíacas e/ou neurológicas mais tardias.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 1271 de 06 de junho de 2014 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de outros pesticidas -T60.8**

## Referências

ABNER, L.L.; OSWALDO JAVIER, T.P. Cardiotoxicidad posterior a la intoxicación por amitraz: reporte de caso y revisión de la literatura. **Rev Fac Med**, Bogotá , v. 18, n. 2, p. 228-234. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562010000200009&lng=en&nr,m=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000200009&lng=en&nr,m=iso)>. Acesso em: 21 dez. 2015.

GUPTA, R.C. **Biomarkers in Toxicology**, Boston, MA: Academic Press. 2014. 1152p.

AYDIN, K. Amitraz poisoning in children: Clinical and laboratory findings of eight cases. **Human & Experimental Toxicology (1997) 16**, 680-682 1997 Stocklon Press.



# Intoxicação por plantas

# 13

## Introdução

A intoxicação aguda por plantas, embora de incidência universal, tem distribuição e intensidade que assumem aspectos nitidamente regionais não ocupando posição de destaque nos atendimentos às intoxicações. Ainda assim, como grande parte das plantas tóxicas é de uso ornamental, comuns em jardins, quintais, parques, vasos e praças, torna-se necessária sua identificação para saber como agir em casos de acidente, que envolvem principalmente as crianças. As intoxicações entre os adultos são menos frequentes, sendo causadas, principalmente, pelo uso inadequado de plantas medicinais, fitoterápicos e chás, pelo uso de plantas alucinógenas e abortivas.

## Toxicidade

A toxicidade de uma planta pode variar com as condições sob as quais ela está crescendo. Algumas plantas são venenosas durante todo o seu ciclo de vida, enquanto outras apenas o são quando frutificam ou são muito novas. Certas partes da planta podem ser mais tóxicas do que outras. Há uma grande variedade de toxinas de plantas, cujos efeitos dependem da sua concentração como também da natureza da substância. Muitas plantas causam apenas irritações na pele, porém, em algumas, mais do que uma toxina pode estar presente, afetando diferentemente os indivíduos susceptíveis. De forma geral, o grau de toxicidade das plantas é variado e sua grande maioria apresenta leve a moderada toxicidade, porém, algumas espécies de plantas possuem

substâncias de alta toxicidade, como por exemplo, a mandioca-brava que contém compostos cianogênicos que causam intoxicações graves. Na maioria dos atendimentos não existem sinais e sintomas de intoxicação, concluindo-se que ocorreu apenas a exposição do organismo ao agente tóxico. Em alguns casos verificam-se apenas distúrbios gastrintestinais, nos quais os sintomas podem ocorrer com período de latência de até 24 horas, enquanto outros casos envolvem efeitos sistêmicos como alterações hepáticas, renais ou cardíacas.

Os casos mais graves devem-se quase sempre ao atendimento tardio, no qual já foi instalado o quadro clínico do efeito tóxico como, por exemplo, vômitos e diarreias profusos, levando à desidratação por perda excessiva de líquidos.

## Identificação

As comunidades identificam as plantas por meio de nomes populares, e estes variam de acordo com a região e podem gerar erros no momento da obtenção da coleta de dados, imprescindíveis para correta evolução do caso. Assim, quando houver suspeita de intoxicação por planta é aconselhável coletar uma amostra (folhas e ramos juntos com flores e frutos) e levar junto com o paciente para o serviço de saúde para auxiliar na identificação.

## Classificação

As plantas podem ser classificadas quanto: à sua taxonomia, aos seus princípios ativos tóxicos, etc.

Abaixo serão abordados somente os principais grupos de plantas tóxicas, que possam ser responsáveis por ocorrências toxicológicas. As plantas serão agrupadas por seus princípios ativos tóxicos mais importantes;

## Plantas que contêm alcalóides beladonados

### Visão geral

São várias espécies da família Solanaceae, plantas ornamentais em sua maioria. Apresentam em comum o fato de possuírem princípios ativos com propriedades anticolinérgicas.

A *Brugmansia* ou *Datura suaveolens* (Saia Branca) é conhecida por sua flor característica e suas propriedades alucinógenas, pela presença de escopolamina e atropina. Devido à popularização da saia-branca como

droga de abuso, seu uso no Brasil é controlado pelo Ministério da Saúde, porém como a planta é facilmente encontrada em diversos locais públicos e particulares, seu controle se torna complexo.

## Principais espécies tóxicas

- Família: *Solanacea*
  - *Brugmansia suaveolens* Humb. & Bonpl. ex Willd ou *Datura suaveolens* Humb. & Bonpl. ex Willd (Erva do diabo, Canudo, Trombeteira, Trombeta de Anjo, Beladona, Figueira do Inferno, Aguadeira, Zabumba): Parte tóxica - todas as partes da planta;
  - *Datura Stramonium* L. (Figueira do Inferno, Figueira brava, Erva do Diabo): Parte tóxica - todas as partes da planta.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

- Estas plantas possuem substâncias denominadas de alcalóides beladonados ou tropânicos, sendo a atropina a principal representante deste grupo, podendo estar presentes também a escopolamina e a hiosciamina;
- Estes alcaloides antagonizam os receptores muscarínicos centrais e periféricos da acetilcolina.

## Dose tóxica

- Em virtude da grande variedade de espécies, tipo de solo, época do ano e partes do vegetal envolvidas, torna-se difícil estabelecer uma dose tóxica precisa;
- Em geral há necessidade de ingestão intencional de grande quantidade do vegetal ou do chá produzido com o vegetal para desenvolver sintomas;
- Toxicidade significativa após ingestão acidental é pouco frequente.

## Farmacocinética

- Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.;
- De um modo geral, o quadro tóxico apresenta um rápido início e uma longa duração de ação.

## Manifestações clínicas

- A intoxicação resultante da ingestão de flores, sementes ou raízes é comum, mas raramente grave;
- Esta classe de plantas é ocasionalmente abusada por seus efeitos alucinógenos;
- Há raros relatos de óbitos por consumo de sementes ou chá feito à partir da espécie *Datura*.
- **Intoxicação leve a moderada:**
  - Os sintomas mais comuns são sonolência, midríase, rubor, febre, boca seca, diminuição da motilidade intestinal, taquicardia, hipertensão leve, náuseas e vômitos;
  - Em intoxicações moderadas podem ocorrer agitação, confusão e alucinações.
- **Intoxicação grave:**
  - Agitação, delírio, psicose, alucinações, convulsões, hipertermia, e coma. Em pacientes com agitação, convulsões ou coma prolongado, pode ocorrer rabdomiólise e insuficiência renal.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Alguns alcalóides de plantas que causam sintomas graves podem ser detectadas por cromatografia, mas é de pouca utilidade para orientar o tratamento.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, glicemia, eletrólitos;
    - Função hepática e renal;
    - Monitorar CPK em pacientes com agitação, convulsões ou coma;
    - ECG.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Por outras drogas com ação anticolinérgica (como medica-



mentos utilizados para D. Parkinson, antidepressivos tricíclicos), por cocaína, por anfetamina, etc.

- **Outras condições**

- Hipertireoidismo, psicose em atividade;
- Síndrome de abstinência por etanol, por benzodiazepínicos ou barbitúricos;
- Processos infecciosos do S.N.C.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
- Monitorar sinais vitais;
- ECG: instituir monitorização cardíaca contínua em pacientes com intoxicação moderada a grave (agitação, delírio, alucinações, convulsões, hipotensão, coma);
- Monitorar estado mental;
- Manter acesso venoso calibroso;
- Hidratação adequada;
- CABD quando indicado.

- **Descontaminação**

- Lavagem gástrica: é indicada principalmente se não ocorrerem vômitos. Realizar lavagem gástrica com SF 0,9% até 1 hora da ingestão;
- Administrar carvão ativado por via SNG ou por via oral, como alternativa à lavagem gástrica;
- Descontaminação cutânea quando indicada, com água ou SF 0,9%;
- Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.

- **Antídoto**

- Não está indicado habitualmente;
- A fisostigmina pode ser utilizada no diagnóstico diferencial do delírio colinérgico com outras causas de delírio:
  - Adultos: 2 mg IV lentamente (1 mg/min), podendo repetir em 10 minutos em caso de persistência dos sintomas;
  - Crianças: 0,02 mg/Kg IV lentamente (0,5 mg/min), podendo repetir em 10 minutos em caso de persistência dos sintomas.

### ■ Medidas de eliminação

- Não estão indicadas;
- Tratamento sintomático;
- Utilizar medidas físicas para diminuir a temperatura corpórea, como bolsas de gelo e compressas úmidas, pois os antitérmicos não são eficazes quando administrados isoladamente;
- Agitação e convulsão devem ser controladas com benzodiazepínicos e/ou fenobarbital;
- Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.

## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 20 - *Brugmansia suaveolens* Humb. & Bonpl. ex Willd. (Trombeteira)

By Ardferrn. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL.

By Michael & Christa Richert. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da Licença de Conteúdo FreImages.com.



Figura 21 - *Datura stramonium* L. (Figueira do Inferno)

By Teun Spaans in the dunes of w:scheveningen. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL.

By Taka. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0.

By Rasbak. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena - FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo V do CID 10 - Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substância psicoativa:
  - **Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de alucinógenos - Intoxicação aguda – F16.0;**
- Nos casos acidentais ou quando ocorrer óbito, preencher o campo 66 da FIIE, utilizando o capítulo XIX - Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas:
  - **Intoxicação por outros parassimpáticos (anticolinérgicos e antimuscarínicos) e espasmolíticos não classificados em outra parte – T 44.3.**

## Referências

CAREY, J.L.; BABU, K.M. Hallucinogens. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 2643-2363, 2015.

HUNG, O.L. Herbal Preparations. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1477-1513, 2015.

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Anthicholinergic. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Anthicholinergic. Acesso em: 23 jul. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed. New York: Springer, p. 25-46, 2007.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre:Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo:Sarvier; 1992. 135p.

## Plantas que contêm cristais de oxalato de cálcio

As mais importantes pertencem à família Araceae. São muito cultivadas por sua beleza e pela crença popular que lhes atribui poder de proteger quem as possui. Intoxicações por *Dieffenbachia* (Comigo ninguém pode) são dos acidentes de plantas mais descritos.

### Principais espécies tóxicas

- Família *Araceae*
  - Gênero: *Monstera* Adans.
    - Espécie: *Monstera deliciosa* Liebm. (Banana de Macaco): Parte tóxica - caules, folhas e o látex;
  - Gênero: *Philodendron* Schott
    - Espécie: *Philodendron* sp. (Costela de Adão): Parte tóxica - caules, folhas e o látex;
    - Espécie: *Philodendron hederaceum* (Jack.) Schott. (Jiboia): Parte tóxica - caules, folhas e o látex.
  - Gênero: *Dieffenbachia* Schott
    - Espécie: *Dieffenbachia picta* (Dieffenbachia seguine (Jacq.) Schott. (Comigo ninguém pode, Aninga do Pará): Parte tóxica - planta inteira;
  - Gênero: *Zantedeschia* Spreng
    - Espécie: *Zantedeschia aethiopica* (L.) Spreng. (Copo de leite, Calla branca, Lírio do Nilo): Parte tóxica - planta inteira;
- Família *Araliaceae*
  - Gênero: *Schefflera* J.R. Forst & G. Forst.
    - Espécie: *Schefflera actinophylla* (Endl.) Harms. (Cheflera): Parte tóxica - planta inteira;
  - Gênero: *Caladium* Vent
    - Espécie: *Caladium bicolor* (Ailton) Vent. (Tinhorão): Parte tóxica - planta inteira.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

Por diferença de pressão osmótica ou por estímulo mecânico sobre as folhas, ocorre a explosão dos idioblastos, ejetando as ráfides (feixes de minúsculos cristais) de oxalato de cálcio que penetram nas mucosas e induzem a liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios, provocando dor e edema.

## Dose tóxica

Em virtude da grande variedade de espécies, tipo de solo, época do ano e partes do vegetal envolvidas, torna-se difícil estabelecer uma dose tóxica precisa.

## Farmacocinética

Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.

## Manifestações clínicas

- Em virtude de serem plantas ornamentais comuns em residências, a exposição ocorre mais em crianças pequenas;
- Intoxicação grave não é habitual;
- **Ingestão:** a ingestão de caules, folhas e flores, ou o simples fato de mastigá-las pode ocasionar intensa irritação de lábios, língua e palato, com dor, edema, queimação, afonia, asfixia, sialorreia e disfagia. O edema e dor normalmente começa a diminuir depois de 4 a 8 dias;
- **Exposição Cutânea:** pode provocar dermatite de contato;
- **Exposição Ocular:** o contato com os olhos provoca lesões da córnea, acompanhadas por dor e fotofobia.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma;
    - Eletrólitos;
    - Função hepática e renal.



## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Por outros agentes químicos irritantes, por outras plantas que causem irritação de pele, mucosa ocular e do trato digestivo (Ex. plantas que contêm saponinas, graianotoxinas, etc);
- **Outras condições**
  - Patologias gastrointestinais, oculares, dermatológicas;
  - Agentes químicos irritantes, patologias cutâneas e gastrointestinais.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
  - Monitorar sinais vitais;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - Remover manualmente eventuais restos da planta em contato com a boca, pele ou olhos;
  - Não provocar vômitos;
  - Descontaminação cutânea com água ou SF 0,9%;
  - Descontaminação ocular com extensa irrigação com SF 0,9%.
- **Antídoto**

Não há.
- **Medidas de eliminação**

Não indicadas.
- **Sintomático**
  - Avaliação das vias aéreas, do trato gastrointestinal e da faringe é de alta prioridade após a ingestão dessas espécies tóxicas;
  - Administrar analgésicos, antieméticos, anti-inflamatórios e/ou anti-histamínicos para tratamento dos sintomas;
  - Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.



## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 22 - *Monstera deliciosa* L. (Banana-de-macaco)

By Wouter Hagens. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0



Figura 23 - *Dieffenbachia picta* Schott (Coriço Ninguém Pode, aninga-do-pará)

By Forest & Kim Starr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0

By CostaPPPR. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 24 - *Zantedeschia aethiopica* Spreng (Copo de Leite, Calla Branca, Lírio do Nilo)

By Faestorilio. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 25 - *Schefflera actinophylla* (Endl.) Harms (Cheflera)

By Forest & Kim Starr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 26 - *Philodendron selloum* K. Koch (Filodendro ou Costela de Adão)

By US Geological Survey - US Geological Survey - Photo by Forest & Kim Starr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0



Figura 27 - *Philodendron hederaceum* var. *oxycardium* (Schott) Croat (Jiboia)

By Sueska152. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0



Figura 28 - *Spathiphyllum wallisii* Regel (Lírio-da-paz, bandeira-branca, espatifilo)

By Pierre Selim. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 29 - *Calandium bicolor* (Ailton) Vent. (Tinhorão, Tajá, Caládio)

By Leonie Morris A utilização deste arquivo é regulada nos termos da Licença de Conteúdo FreemImages.com

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - ° **Efeito tóxico de ingestão de outras (partes de) plantas – T62.2.**

## Referências

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Oxalates. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Oxalates. Acesso em: 24 ago. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed. New York: Springer, p. 25-46. 2007.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre:Mc Graw Hill Education, p 393-410, 2014.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier; 1992. 135p.

## Plantas que contêm ésteres diterpênicos

### Visão geral

Espécies do gênero *Euphorbia* são muito difundidas no Brasil, onde são cultivadas como plantas ornamentais e como cercas-vivas. São responsáveis por intoxicações pela presença de ésteres de forbol em todas as espécies. Os ésteres de forbol são uma complexa mistura de ésteres diterpênicos responsáveis pela ação tóxica destas plantas.

### Principais espécies tóxicas

- Família *Euphorbiaceae*
  - Gênero: *Euphorbia* L.
    - Espécies:
      - \* *Euphorbia pulcherrima* Willd (Bico de Papagaio, Rabo de Arara, Flor de São João): Parte tóxica - todas as partes da planta;
      - \* *Euphorbia tirucalli* L. (Árvore de São Sebastião): Parte tóxica - todas as partes da planta;
      - \* *Euphorbia milii* Des Moul. (Coroa de Cristo): Parte tóxica - todas as partes da planta.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Dependem da espécie e da parte da planta envolvida na exposição;
- A ação tóxica destas plantas se deve à presença de ésteres diterpênicos derivados do forbol (primeiro éster diterpênico isolado no látex);
- Este grupo químico apresenta propriedades purgativas, co-carcinogênicas e irritantes. Seu principal efeito tóxico é devido à sua característica irritante, provocando lesão no local de exposição

### Dose tóxica

- Exposição cutânea ou ocular: A gravidade da intoxicação vai depender da quantidade e da duração da exposição ao látex;
- Exposição oral: Em virtude da grande variedade de espécies e dos agentes tóxicos envolvidos, uma dose tóxica real é difícil de estabelecer.



## Farmacocinética

- Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.

## Manifestações clínicas

- **Intoxicações leves a moderadas:**
  - Ingestão: irritação dos lábios e mucosa oral, sialorreia, gastrite, vômitos e diarreia;
  - Exposição ocular: irritação da mucosa ocular com hiperemia e edema palpebral, ceratite, irite, redução da acuidade visual e conjuntivites; cegueira temporária, nos casos mais graves.
  - Exposição cutânea: dor, prurido, eritema, edema e eventualmente formação de bolhas e vesículas.
- **Intoxicações graves:**
  - São raras; podem incluir tonturas, distúrbios hidroeletrolíticos (hipopotassemia), arritmias cardíacas, convulsões, coma, insuficiência renal e respiratória.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma, glicemia, eletrólitos;
    - Função hepática e renal;
    - Monitorar eletrólitos.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Por outros agentes químicos irritantes, por outras plantas que causem irritação de pele e mucosa ocular e do trato digestivo (Ex. plantas que contêm oxalato de cálcio, graianotoxinas, etc).

- **Outras condições**  
Patologias cutâneas e gastrintestinais.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
  - Monitorar sinais vitais;
  - ECG;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - CABD quando indicado
- **Descontaminação**
  - Ingestão: Não está indicada;
  - Exposição cutânea: Deve ser dada ênfase à lavagem abundantemente com água ou SF 0,9%;
  - Exposição ocular: Deve ser dada ênfase à lavagem abundantemente com SF 0,9%.
- **Antídoto**  
Não há.
- **Medidas de eliminação**  
Não estão indicadas.
- **Sintomático**
  - Anti-histamínicos, corticosteroides e protetores da mucosa gástrica podem ser usados;
  - Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.



## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 30 - *Euphorbia pulcherrima* Willd. ex Klotzsch (Bico de Papagaio, Rabo de Arara, Flor de São João)

By Pinus. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 31 - *Euphorbia milii* Des Moul. (Coroa de Cristo)

By Olaf. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC0 1.0



Figura 32 - *Euphorbia turicalli* L. (Avelós, Figueira do Diabo, Pau pelado, Árvore de São Sebastião)

By Atamari. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena - FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, de acordo com a via da exposição:
  - **Dermatite de contato por irritantes devido a plantas, exceto alimentos - L24.7;**
  - **Efeito tóxico de ingestão de outras (partes de) plantas - T62.2**

## Referências

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 de set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Euphorbiaceae. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0.Truven Health Analytics, 2014. Plants-Euphorbiaceae. Acesso em: 06 set. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional, p.3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed. New York: Springer, p. 25-46. 2007.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education; 2014. 814p.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo. Sarvier, 1992, 135p.

## Plantas que contêm glicosídeos cardioativos

### Visão geral

O emprego de plantas que possuem substâncias cardioativas é referido na literatura desde a época das civilizações egípcia e romana, como tônico cardíaco, mas sempre acompanhado de registros de graves acidentes tóxicos.

### Principais espécies tóxicas

- Família *Plantaginaceae*
  - Gênero: *Digitalis* L.
    - Espécie:
      - \* *Digitalis purpurea* L. (Dedaleira, Digital, Luva de Nossa Senhora): Parte tóxica - todas as partes da planta;
      - \* *Digitalis lanata* Ehrhart (Dedaleira, Digital, Luva de Nossa Senhora), por volta de 4 vezes mais potente que a *Digitalis purpúrica*: Parte tóxica - todas as partes da planta.
- Família *Apocynaceae*
  - Gênero: *Nerium* L.
    - Espécie:
      - \* *Nerium oleander* L. (Espirradeira, Aloendro, Alandro, Loureiro Rosa): Parte tóxica - todas as partes da planta.
  - Gênero: *Thevetia* Adans.
    - Espécie:
      - \* *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum (*Thevetia neriifolia* Juss.) (Chapéu de Napoleão, Jorro Jorro, Bolsa de Pastor): Parte tóxica - todas as partes da planta.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

Os glicosídeos cardioativos possuem alta especificidade e potente ação sobre o músculo cardíaco. Inibem a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, promovendo aumento do potássio sérico e indiretamente, aumento da concentração intracelular de cálcio (particularmente nas células

miocárdicas). Aumentam também o tonus vagal. Estas ações em conjunto explicam os efeitos tóxicos, caracterizados principalmente por bradicardia e arritmias.

## Dose Tóxica

### ▪ Adultos

- Há uma grande variabilidade na resposta clínica após ingestão de planta contendo glicosídeos cardioativos;
- Eventos fatais são raros e geralmente consequentes à ingestão deliberada de grandes quantidades ou de decoctos, infusões e extratos feitos a partir da planta;
- A ingestão de 8 a 10 sementes ou de 15 a 20 folhas de *Thevetia peruviana* (chapéu de napoleão), pode ser fatal em adultos.

### ▪ Crianças

- A ingestão de pequenos fragmentos de plantas contendo glicosídeos cardioativos (folha, casca, etc) raramente desenvolve intoxicações graves.
- A ingestão de pequena quantidade de sementes de chapéu de napoleão pode ser fatal em crianças.

## Farmacocinética

- Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.;
- A digitoxina presente em *Digitalis sp* tem uma meia-vida em torno de 168 horas.

## Manifestações clínicas

- A ingestão do látex produz queimação na mucosa do trato digestivo, ocasionando sialorreia, vômitos, cólicas abdominais e diarreia após alguns minutos a algumas horas, seguidos por hipercalemia, retardo na condução cardíaca e aumento da automaticidade (bradicardia e taquiarritmias) que podem prolongarem-se por várias horas;
- O contato direto do látex com a mucosa ocular determina irritação acentuada com lacrimejamento, fotofobia e congestão conjuntival;
- Pacientes intoxicados com espirradeira e oficial-de-sala podem apresentar sintomas neurológicos, perda do equilíbrio, tontura, cefaleia, torpor, convulsões e coma;

- A ingestão de sementes de chapéu-de-napoleão pode causar além dos distúrbios digestivos alterações cardíacas graves como: bloqueios atrioventriculares, que podem ocasionar inconsciência, convulsões e paradas cardíacas.

## Diagnóstico

- **Clínico**

Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.

- **Complementar**

- **Laboratorial específico**

- Os glicosídeos cardíacos são melhor identificados por radioimunoensaio e os resultados quantitativos não servem para orientar a terapêutica, não sendo utilizados rotineiramente.

- **Laboratorial geral**

- ECGs seriados;
    - Hemograma, glicemia;
    - Eletrólitos seriados (atenção redobrada para o potássio);
    - Função hepática e renal.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**

- Por plantas que contenham alcaloides que bloqueiam e/ou abrem os canais de sódio, como por exemplo: *Rhododendron* spp (Azaléias);
  - Por  $\beta$ -bloqueadores, digoxina, bloqueadores de canais de cálcio.

- **Outras condições**

Bradiarritmias cardíacas, distúrbios eletrolíticos, etc.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**

- Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
  - Monitorar sinais vitais;
  - ECGs seriados;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - CABD quando indicado.

**■ Descontaminação**

- Realizar lavagem gástrica com SF 0,9% até 1 hora da ingestão;
- Administrar carvão ativado por via SNG ou por via oral, como alternativa à lavagem gástrica;
- Descontaminação cutânea quando indicada com água ou SF 0,9%;
- Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.

**■ Antídoto**

- Pacientes com relato de intoxicação aguda por glicosídeos cardioativos que apresentam bradicardias progressivas e/ou bloqueios A-V de segundo e terceiro grau e/ou hipotensão refratária e/ou potássio sérico ( $> 5$  mEq/L) e não respondem à terapia convencional, devem ser tratados com Anticorpo anti-digoxina (Fração FAB) / Digibind®.
  - Tem alto custo e rara disponibilidade no Brasil.
  - Administração:
    - \* Dose média 10 a 20 ampolas para casos agudos. Infusão IV lenta em 30 minutos.
    - \* 1 ampola (38 mg) neutraliza 0,5 mg de digoxina ou digitoxina;
    - \* Dose variável conforme a quantidade ingerida;
    - \* Diluir cada ampola em 4 mL de água destilada.

**■ Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

**■ Tratamento sintomático**

- Atropina em caso de bradicardia;
- Antiarrítmicos: Dar preferência para a lidocaína ou a amiodarona, em caso de ectopia ventricular ou outras arritmias;
- Fenitoína ou sulfato de magnésio também podem ser opções no caso de arritmias cardíacas;
- O uso de marca-passo cardíaco pode estar indicado para pacientes que não respondem ao tratamento convencional.
- Antieméticos e antiespasmódicos, se necessário;
- Convulsões devem ser controladas com benzodiazepínicos ou fenobarbital;
- É importante a correção de distúrbios eletrolíticos, procurando manter o potássio no nível superior da normalidade, o magnésio em nível médio e o cálcio em nível inferior;
- Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.



## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 33 - *Digitalis purpurea* L. (Dedaleira, Digital, Luva de Nossa Senhora)

By Kurt Stüber. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL

By H, Zell. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL



Figura 34 - *Digitalis lanata* Ehrhart (Dedaleira, Digital, Luva de Nossa Senhora)

By H, Zell. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL

By Michael Wolf. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL





Figura 35 - *Nerium oleander* L. (Espirradeira Aloandro, Alandro, Loureiro rosa)

By Wilfredo Rodríguez. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0



Figura 36 - *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum (Juss.) (Chapéu de Napoleão, Jorro Jorro, Bolsa de Pastor)

By H. Zell. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

By B. NAVEZ. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

By Forest & Kim Starr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 37 - *Asclepias curassavica* L. (Paina de Sapo, Oficial de sala)

By Guérin Nicolas. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

By Guérin\_Nicolas. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

By Matthieu Sontag. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II.
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE:
  - ° **Intoxicação por glicosídeos estimulantes do coração e outras substâncias afins.T 46.0.**

## Referências

ALSOP, J. S. Chapter Vegetais. In: OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education; p.392-410, 2014.

HACK, J.B. Cardioactive Steroids. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 2144-2164, 2015.

HUNG, O.L. Herbal Preparations. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1477-1513, 2015.

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Cardiac Glycosides. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Cardiac Glycosides. Acesso em: 23 jul. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed, New York, NY: Springer, p. 25-46, 2007.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre:Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier; 1992. 135p.

## Plantas que contêm glicosídeos cianogênicos

### Visão geral

Glicosídeos cianogênicos são um grupo de substâncias altamente solúveis em água, presentes em mais de 2.500 espécies de plantas, embora poucas sejam portadoras de teor perigosamente elevado. Várias são comestíveis, contendo o princípio tóxico em maior concentração apenas em partes da planta que não são comumente ingeridas, como caroços e sementes; outras, como a mandioca-brava, contêm o princípio tóxico em toda a planta e são muito semelhantes à variedade inócua, fato que aumenta seu potencial de risco.

### Principais espécies tóxicas

- Família *Hidrangeaceae*
  - Gênero: *Hydrangea* L.
    - Espécie: *Hydrangea macrophylla* (Hortências): Parte tóxica - botão da flor;
- Família *Euphorbiaceae*
  - Gênero: *Manihot* Mill.
    - Espécie: *Manihot esculenta* Crantz (Mandioca brava): Parte tóxica - raiz e folhas;
- Família *Adoxaceae*
  - Gênero: *Sambucus* L.
    - Espécie: *Sambucus* spp (Sabugueiro): Parte tóxica - planta inteira, em particular a raiz; o fruto é inofensivo com o cozimento;
- Família *Rosaceae*
  - Gênero: *Prunus* L.
    - Espécie:
      - \* *Prunus Amygdalus* (Amêndoa amarga): Parte tóxica - caroço;
      - \* *Prunus armeniaca* (Damasco): Parte tóxica - caroço;
      - \* *Prunus persica* (Pêssego): Parte tóxica - caroço;
      - \* *Prunus doméstica* (Ameixa): Parte tóxica - caroço.
  - Gênero: *Pyrus* L.
    - Espécie: *Pyrus communis* (Pêra): Parte tóxica - semente;

- Gênero: *Malus Mill.*
- Espécie: *Malus sylvestris* (Maçã): Parte tóxica - semente.

## Mecanismo de efeitos tóxicos

Estes glicosídeos cianogênicos estão contidos em uma ampla variedade de espécies de plantas, principalmente nos caroços e sementes que, ao serem ingeridas e na presença de pH ácido como ocorre no estômago, são hidrolizados e ocorre então a liberação de ácido cianídrico, que é um inibidor de diversas enzimas, como a ácido-succínico-desidrogenase, a superóxido dismutase, a anidrase carbônica e a citocromo oxidase. Os seus efeitos tóxicos provêm, principalmente, da indução de hipóxia celular por inibição da citocromo oxidase, enzima essencial nos processos de fosforilação oxidativa para a geração de energia. Apesar do suprimento adequado de oxigênio, este não pode ser utilizado pela célula e moléculas de ATP deixam de ser formadas. Esta é a razão para o cianeto ser chamado de asfixiante químico. Também é um potente neurotóxico, exibindo alta afinidade por áreas cerebrais com grande atividade metabólica. Ocorre falha na utilização do oxigênio, estresse oxidativo e liberação de neurotransmissores excitatórios, principalmente em córtex sensoriomotor, cerebelo e gânglios da base.

Os principais glicosídeos cianogênicos são:

- Amigdalina, encontrada na amêndoa amarga e nas sementes de alguns frutos;
- Linamarina, encontrada na mandioca-brava e em algumas espécies de feijão.

## Dose tóxica

- Quantidade de ácido cianídrico potencialmente liberada a partir de:
  - Sementes de amêndoas amargas: 0,9 a 4,9 HCN/g;
  - Sementes de damasco: 0,1 a 4,1 HCN/g;
  - Sementes de pêssego: 0,4 a 2,6 mg HCN/g;
  - Sementes de maçã: 0,6 mg HCN/g.
- A dose letal para adultos foi estimada de 50 a 100 mg de ácido cianídrico.

## Farmacocinética

Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.

## Manifestações clínicas

- Na ingestão acidental de caroços ou sementes inteiras, é improvável a ocorrência de toxicidade pelo cianeto;
- O início dos sintomas é muitas vezes retardado em 2 horas ou mais após a ingestão de caroços e sementes mastigadas, devido à necessidade de hidrólise enzimática no trato gastrointestinal;
- **Intoxicação leve a moderada**
  - Náuseas, vômitos, cefaleia, fraqueza, confusão, tonturas e falta de ar;
- **Intoxicação grave**
  - Perda transitória da consciência e apneia, hipertensão seguida de hipotensão, acidose metabólica, convulsões, arritmias e coma;
- **Toxicidade crônica**
  - O consumo crônico de plantas contendo glicosídeos cianogênicos pode resultar em polineuropatias crônicas que incluem:
    - Paresia espástica (Konzo): Caracterizada por envolvimento bilateral e simétrico dos tratos extrapiramidais, afetando os membros inferiores e resultando em marcha espástica, sinal de Babinski positivo, constipação e impotência;
    - Neuropatia atáxica tropical: Caracterizada pela presença de mielopatia, atrofia óptica, surdez neurossensorial e polineuropatia simétrica.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente e no exame físico;
  - O paciente pode exalar um odor de amêndoas amargas, porém 40 a 60% da população não consegue detectar o odor, sendo esta anosmia determinada geneticamente.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Os níveis de cianeto podem ser medidos para confirmar o diagnóstico, mas não estão disponíveis no Brasil.



- **Laboratorial geral**
  - Hemograma;
  - Eletrólitos;
  - Lactato;
  - Glicose;
  - Função hepática e renal.

## Diagnóstico diferencial

- **Com outras intoxicações**
  - Por substâncias metemoglobinizantes, salicilatos, ferro, antagonistas beta-adrenérgicos, cocaína, isoniazida, metanol e antidepressivos tricíclicos;.
- **Com outras condições**
  - Outras causas de dispneia, cianose, acidose metabólica. Sempre correlacionar com a história e exames físico e laboratorial.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Monitorar ECG;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**

Deve-se considerar o esvaziamento gástrico e carvão ativado em ingestão de alimentos cianogênicos.
- **Antídoto**
  - O antídoto deve ser administrado prontamente em todos os pacientes com suspeita de intoxicação por alimentos cianogênicos, pela história clínica e exame físico;
  - Existem diversos antídotos; dentre os mais importantes estão:
    - Agentes que se ligam ao cianeto: hidroxibalamina (antídoto de escolha).
    - Agentes indutores de metemoglobina: nitritos.
    - Agentes doadores de enxofre: tiosulfato de sódio (geralmente utilizados após a administração dos nitritos).

- Existem duas opções de tratamento: a administração de hidroxocobalamina ou a cascata de nitritos. Para maiores detalhes, ver Capítulo 8 – Intoxicações por gases tóxicos;
- Obs: monitorar os níveis de metemoglobina em pacientes que receberam nitrito de sódio intravenoso (IV).

#### ■ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

#### ■ Sintomáticos

- Broncospasmo: tratar com agonistas beta-adrenérgicos e corticosteroides sistêmicos;
- Convulsões: administrar benzodiazepínicos;
- Hipotensão: administrar fluidos IV e drogas vasoativas, se necessário;
- Acidose: corrigir com bicarbonato de sódio IV e ventilação adequada.

### Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 38 - *Manihot esculenta* Crantz (Mandioca Brava, Mandioca, Maniva)

By David Monniaux. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0, ou GFDL

By José Cruz ABr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0





Figura 39 - *Hydrangea macrophylla* (Thunb.) (Hortênsia)

By Raul654. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL

By Stan Shebs. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0 , ou GFDL



Figura 40 - *Sambucus ssp* (Sabugueiro)

By Michael & Christa. Richert. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da Licença de Conteúdo FreImages.com

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de cianetos - T65.0**

## Referências

AMDUR, M.O.; DOULL, J.; KLAASSEN, C.D. Casarett and Doull's: **Toxicology the Basic Science of Poisons**, 2ed. New York: Pergamon Press; 2010, 459p.

HARAGUCHI, L.M.M.; CARVALHO, O.B. (Org). **Plantas Medicinais: do curso de plantas medicinais**. Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente. Divisão Técnica Escola Municipal de Jardinagem; 2010, 248p.

HUNG, O.L. Herbal Preparations. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 1477-1513, 2015.

HOEHNE, F.C. **Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais**. Dep. Bot. do Estado S. Paulo, Reimpressão, 1978.

HOLSTEGE, C.P.; KIRK, M.A. Hidrogen Sulfide. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill. Professional; p.3759-3781, 2015.

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013 Plants-Cyanogenic Glycosides. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Cyanogenic Glycosides. Acesso em: 23 jul. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, L.S.; SHIN, R.D.; BALICK, M.J. **Handbook of poisonous and injurious plants**, 2ed. New York: Springer; 2007, 340p.

OGA, S.; CAMARGO, M.M.A; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de Toxicologia**. 4ed. São Paulo: Atheneu. 2014, 685p.

SCHVARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**, 2ed. São Paulo: Sarvier; 1992, 288p.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**. São Paulo: Manole. 2008, 942p.

SPOERKE, D.G. Jr.; SMOLINSKE, S.C. **Toxicity of houseplants**. Boston: CRC Press; 1990, 256p.

## Plantas que contêm graianotoxinas

### Visão geral

- Graianotoxinas são resinas (diterpenos) tóxicas, presentes em plantas da família *Ericaceae*, muito usadas para fins decorativos em paisagismo;
- O mel produzido em áreas com plantas que contenham grande quantidade de graianotoxinas, principalmente no Mediterrâneo, pode causar intoxicação.

### Principal espécie tóxica

- Família *Ericaceae*
  - Gênero: *Rhododendron* L.
    - Espécie: *Rhododendron* ssp (Azaléias): Parte tóxica - Flores, néctar, folhas e caule da planta.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Ligam-se aos canais de sódio na membrana celular e evitam a sua inativação. As células musculares e nervosas são, assim, mantidos em um estado de despolarização. Ocorre então efeito inotrópico positivo no músculo cardíaco, semelhante à dos glicosídeos cardioativos, além de alterações da condução no sistema nervoso.

### Dose tóxica

- A ocorrência de toxicidade por ingestão de partes de plantas que contêm graianotoxinas é extremamente rara na literatura médica;
- A maioria dos envenenamentos são secundários à ingestão de mel feita a partir do néctar destas plantas;
- Aproximadamente, 50 a 75 mL de mel contaminado por abelhas que utilizam o néctar das plantas da família *Ericaceae*, causam intoxicação;
- A ingestão de 10 flores de azaléia (*Rhododendron mucronulatum*) causou toxicidade em um homem de 76 anos de idade.

## Farmacocinética

- Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.;
- A absorção da graianotoxina após a ingestão de mel contaminado é rápida; sintomas geralmente ocorrem dentro de 30 a 120 minutos e persistem em média por cerca de 24 horas.

## Manifestações clínicas

- O contato com a pele pode ocasionar dermatite de contato;
- O contato com a mucosa ocular pode causar dor, hiperemia conjuntival, lacrimejamento;
- **Intoxicações leves a moderadas**
  - Náuseas, vômitos e bradicardia são comuns. Sialorréia, queimação na boca, sudorese, diarreia e parestesias também podem estar presentes;
- **Intoxicações graves**
  - Hipotensão, bradiarritmias, distúrbios de condução âtrio-ventricular (AV) e bloqueio AV total, alteração do estado mental, convulsões, visão borrada ou cegueira temporária, ataxia.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.
    - Todavia, mel suspeito de estar contaminado, pode ser submetido a técnicas de análise cromatográfica para pesquisar a presença de graianotoxinas.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma;
    - Eletrólitos;
    - Função hepática e renal;
    - ECG.

## Diagnóstico diferencial

- É um diagnóstico raro, sendo importante na anamnese o questionamento se ocorreu exposição à graianotoxinas.
  - **Outras intoxicações**
    - Pode mimetizar outras intoxicações que cursam com bradicardia, como por bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, clonidina e por plantas que inibam a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase como *Digitalis purpurea* L. (Dedaleira), *Digitalis lanata* Ehrhart (Luva de Nossa Senhora), *Nerium oleander* L. (Espirradeira), *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum (Chapéu de Napoleão).
  - **Outras condições**
    - Outras condições que levem à bradiarritmias, alterações do estado mental, convulsões, etc.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio a 100%;
  - Monitorizar sinais vitais;
  - Monitorização cardíaca;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada.
- **Descontaminação**
  - Deve-se considerar o uso de carvão ativado somente nos raros casos em que o paciente procura o serviço hospitalar logo após a ingestão de uma quantidade potencialmente tóxica e encontra-se consciente e sem vômitos, devido ao fato de:
    - A toxicidade após ingestão de partes da planta não ser habitual;
    - Pacientes que ingeriram mel contaminado por graianotoxinas geralmente apresentam-se ao serviço hospitalar após a manifestação dos sintomas.
  - Descontaminação cutânea quando indicada com água ou SF 0,9%;
  - Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.
- **Antídoto**

Não há.



- **Medidas de eliminação**

Não estão indicadas.

- **Sintomáticos**

- Náuseas e vômitos: utilizar antieméticos;
- Bradicardia sintomática: utilizar atropina. Caso não haja resposta, pode ser necessário uso de um marca-passo cardíaco;
- Broncospasmo: tratar com agonistas beta-adrenérgicos e corticosteroides sistêmicos;
- Convulsões: administrar benzodiazepínicos
- Hipotensão: administrar fluidos IV e, drogas vasoativas se necessário;
- Acidose: corrigir com bicarbonato de sódio IV e ventilação adequada;
- Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.

## Imagem da principal espécie tóxica



Figura 41 - *Rhododendron indicum* var. *simsii* Planch. (Azaleia)

By Liné1. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de ingestão de (outras partes) de plantas – T62.2**

## Referências

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013 Plants-Grayanotoxins. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Grayanotoxins. Acesso em: 24 de ago. de 2016.

NELSON, L.S.; SHIN, R.D.; BALICK, M.J. **Handbook of poisonous and injurious plants**, 2ed. New York: Springer; 2007, 340p.

OLSON, K, R. **Manual de toxicologia clinica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo. Sarvier, 1992, 135p.



## Plantas que contêm saponinas

### Visão geral

São plantas que apresentam em seu exsudato (látex) substâncias denominadas saponinas que podem irritar o local de contato, desencadeando lesões e processos alérgicos. A *Hedera helix* (Hera), trepadeira muito empregada como revestimento de paredes, é um exemplo de planta que apresenta saponinas, particularmente, no fruto e nas folhas, que quando ingeridas levam a um quadro tóxico.

### Principais espécies tóxicas

- Família *Araliaceae*
  - Gênero: *Hedera* L.
    - Espécie: *Hedera helix* L. (Hera): Parte tóxica - Folhas, frutos e caule;
- Família *Asparagaceae*
  - Gênero: *Sansevieria*.
  - Espécie: *Sansevieria trifasciata* (Espada de São Jorge): Partes tóxicas - Folhas e frutos;
  - Espécie: *Sansevieria trifasciata* "Laurentii" (Espada de Santa Bárbara): Partes tóxicas - Folhas e frutos;
  - Espécie: *Sansevieria trifasciata* hahnii (Espadinha Rani): Partes tóxicas - Folhas e frutos.

### Mecanismo de efeitos tóxicos

- Nestas plantas estão presentes saponinas hemolíticas que possuem como característica a alteração da tensão superficial dos líquidos. Seu efeito tóxico de maior importância ocorre no contato com a pele, onde destrói a queratina e provoca lesão celular. Em contato com a derme, ligam-se às células de Langerhans e aos macrófagos, o que se supõe poder desencadear processos alérgicos;- São de difícil absorção pela mucosa intestinal íntegra. No entanto, sua ação lipofílica facilita a interação com esteroides, proteínas e fosfolípidos das membranas celulares alterando sua permeabilidade ou causando sua destruição, podendo determinar manifestações sistêmicas, entre as quais, a hemólise.

## Dose tóxica

Em virtude da grande variedade de espécies, tipo de solo, época do ano e partes do vegetal envolvidas, torna-se difícil estabelecer uma dose tóxica precisa.

## Farmacocinética

Muito variável, dependendo da espécie, da parte da planta que ocasionou a exposição, da época do ano, tipo de solo, etc.

## Manifestações clínicas

- **Ingestão**
  - Podem provocar sialorreia, queimação na boca e garganta;
  - Em casos graves, pode ocorrer delírio, letargia, convulsões clônicas e alucinações visuais.
- **Exposição cutânea**
  - São observadas dermatites alérgicas e de contato (2 a 4 semanas), prurido intenso, placas ou faixas de pápulas urticari-formes, sensação de queimação e lesão vesicular erosiva com base eritematosa.
- **Exposição ocular**
  - Dor intensa e edema periorbital.

## Diagnóstico

- **Clínico**
  - Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.
- **Complementar**
  - **Laboratorial específico**
    - Não há.
  - **Laboratorial geral**
    - Hemograma;
    - Glicemia;
    - Eletrólitos;
    - Função hepática e renal.

## Diagnóstico diferencial

### ▪ Outras intoxicações

- Por outros agentes químicos irritantes, por outras plantas que causem irritação de pele, mucosa ocular e do trato digestivo (Ex. plantas que contêm cristais de oxalato de cálcio, grãos-toxinas, etc).

### ▪ Outras condições

- Patologias gastrointestinais, oculares, dermatológicas;
- Outros agentes químicos irritantes, patologias cutâneas e gastrointestinais.

## Tratamento

### ▪ Medidas de suporte

- Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
- Monitorar sinais vitais;
- Hidratação adequada;
- CABD quando indicado.

### ▪ Descontaminação

- Descontaminação cutânea quando indicada com água ou SF 0,9%;
- Descontaminação ocular quando indicada com SF 0,9%.

### ▪ Antídoto

Não está indicado.

### ▪ Medidas de eliminação

Não estão indicadas.

### ▪ Sintomático

- Em caso de ingestão, administrar protetores gástricos;
- Recomenda-se corticoterapia por via oral ou parenteral e corticotropina em casos graves;
- Agitação e convulsão devem ser controladas com benzodiazepínicos e/ou fenobarbital;
- Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.

## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 42 - *Hedera helix* L. - *Hedera canariensis variegata* Willd. (Hera)

By Donald Hobern from Copenhagen. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 2.0



Figura 43 - *Hedera canariensis* Willd.

By Bernd Sauerwein. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 44 - *Sansevieria trifasciata* (Espada de São Jorge)

Peter A. Mansfeld. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 45 - *Sansevieria trifasciata* "Laurentii" (Espada de Santa Bárbara)

By Peter A. Mansfeld. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 3.0



Figura 45 - *Sansevieria trifasciata hahnii* (Espadinha-rani)

By Yercaud-elango. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 4.0

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Dermatite alérgica de contato devido a plantas, exceto alimentos - L23.7;**
  - **Dermatite de contato por irritantes devido a plantas, exceto alimentos - L24.7;**
  - **Efeito tóxico de ingestão de outras (partes de) plantas - T62.2**

## Referências

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed. New York: Springer, p. 25-46. 2007.

OLSON, K.R. **Manual de toxicologia clínica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education, p 393-410, 2014.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier; 1992. 135p.



## Plantas que contêm toxalbuminas

### Visão geral

Arbusto da família *Euforbiaceae*, a Mamona (*Ricinus communis*) é bastante difundida no Brasil e de fácil proliferação em terrenos baldios, matas e lavouras abandonadas além de serem cultivadas comercialmente para obtenção do óleo de rícino, sendo o bagaço utilizado como fertilizante. Possui sementes muito atrativas para crianças, que podem ingeri-las em quantidades consideráveis. Estas sementes contêm uma toxoalbumina (ricina), glicoproteína altamente tóxica. Existe preocupação de que a ricina possa ser utilizada como agente de guerra química. O pinhão-paraguaio também é um arbusto da família *Euforbiaceae*. Apesar de amplamente usado na medicina popular, suas sementes também contêm toxoalbuminas (curcina). O jerequiti, da família *Fabaceae*, é uma trepadeira que cresce em todo o Brasil, cujas sementes também contêm toxoalbuminas (abrina).

### Principais espécies tóxicas

- Família *Fabaceae*
  - Gênero: *Abrus Adans*
    - Espécie: *Abrus precatorius* L. (Jerequiti): Parte tóxica – sementes;
- Família *Euphorbiaceae*
  - Gênero: *Jatropha* L.
    - Espécie: *Jatropha curcas* L. (Pinhão Paraguaio): Parte tóxica – sementes;
  - Gênero: *Ricinus* L.
    - Espécie: *Ricinus communis* L. (Mamona): Parte tóxica – sementes.

### Mecanismos de efeitos tóxicos

- As toxalbuminas são proteínas tóxicas (fitotoxinas) presentes em sementes de algumas espécies de plantas capazes de desativar os ribossomos e, assim, inibir a síntese proteica, produzindo efeitos citotóxicos graves em múltiplos órgãos;
- Têm estruturas semelhantes às toxinas encontradas nas bactérias da cólera, do tétano e do botulismo. Quando as partes externas das sementes são quebradas por mastigação, ocorre a sua liberação e estas, então, são absorvidas.

- Ricina: sua ação inativadora dos ribossomos com consequente inibição da síntese de proteínas é considerado o principal mecanismo de toxicidade. Outros mecanismos incluem a ativação de vias apoptóticas, lesão direta à membrana celular e liberação de fatores inflamatórios (citoquinas);
- Abrina: toxoalbumina com mecanismo de ação semelhante a ricina, porém é mais potente;
- Cursina: toxoalbumina com mecanismo de ação semelhante a ricina.

## Dose tóxica

- Se as sementes são ingeridas inteiras sem mastigar, espera-se uma toxicidade mínima;
- Ricina: uma única semente de mamona quando mastigada e ingerida, pode causar intoxicação grave ou mesmo fatal em crianças;
- A dose letal mínima para adultos é estimada em 8 a 10 sementes;
- Por via IV, doses tão pequenas como 3 mcg/Kg de peso podem ser letais;
- Abrina: uma semente possui aproximadamente 0,15% de abrina. Embora haja relato de óbito com a ingestão de uma única semente, também existem relatos de sobrevivência após a ingestão de múltiplas sementes.

## Farmacocinética

Dados muito limitados.

- **Absorção**
  - Via oral:
  - Pouco absorvida;
  - Efeitos gastrintestinais iniciam-se em 6 a 12 horas;
  - Manifestações mais graves podem demorar de 1 a 5 dias para surgirem.
- **Eliminação**
  - Meia-vida: ricina – 2 dias.

## Manifestações clínicas

A manifestação clínica da exposição às toxoalbuminas irá variar com a dose e via de exposição, podendo existir um período de latência de horas a dias.

### ▪ Via inalatória

- Intoxicações leves: dispneia, aumento da secreção brônquica;
- Intoxicações graves: após uma fase de latência de 4 a 8 horas, aumenta a permeabilidade alvéolo-capilar, podendo ocasionar necrose das vias aéreas.

### ▪ Via digestiva

- Intoxicações leves a moderadas:
  - Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal;
- Intoxicações graves:
  - Náuseas, vômitos e diarreia, podendo levar a depleção de volume, hipotensão arterial e distúrbios hidroeletrólíticos;
  - Febre;
  - Pode ocorrer irritação grave da mucosa GI, resultando em hemorragia digestiva;
  - Exposições mais graves podem resultar em efeitos citotóxicos no fígado, rins e SNC, podendo levar ao óbito.

### ▪ Via parenteral

- A administração IM produz necrose local grave.

## Diagnóstico

### ▪ Clínico

- Baseado na história de exposição ao agente tóxico e no exame físico.

### ▪ Complementar

- **Laboratorial específico**
  - Não há.
- **Laboratorial geral**
  - Hemograma, glicemia;
  - Função hepática e renal;
  - Monitorar eletrólitos;
  - ECG.

## Diagnóstico diferencial

- **Outras intoxicações**
  - Por alguns tipos de cogumelos, por organofosforados e por plantas que contenham cristais de oxalato de cálcio (Ex. Comigo ninguém pode) ou glicosídeos cianogênicos (Ex. mandioca brava).
- **Outras condições**
  - Outras causas de distúrbios gastrointestinais graves.

## Tratamento

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
  - Monitorar sinais vitais;
  - ECG;
  - Manter acesso venoso calibroso;
  - Hidratação adequada;
  - CABD quando indicado;
  - **Descontaminação.**
- **Ingestão**
  - De sementes intactas: não está indicada;
  - De sementes mastigadas: lavagem gástrica e carvão ativado estão indicados até uma hora após a ingestão.
- **Exposição cutânea**
  - Ênfase à lavagem abundante com água ou SF 0,9%.
- **Exposição ocular**
  - Ênfase à lavagem abundante com SF 0,9%.
- **Antídoto**
  - Não há.
- **Medidas de eliminação**
  - Não estão indicadas.

### ■ Sintomático

- A correção dos distúrbios hidroeletrólíticos é fundamental para a boa evolução do caso;
- Antieméticos e antiespasmódicos;
- Protetores da mucosa gástrica;
- Benzodiazepínicos em caso de convulsões;
- Exposições oculares requerem analgesia e encaminhamento ao oftalmologista para avaliação da lesão e procedimentos cabíveis.

## Imagens das principais espécies tóxicas



Figura 47 - *Ricinus communis* (Mamona)

By Rickjpelleg. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 2.5



Figura 48 - *Jatropha curcas* L. (Pinhão Paraguaio, Pinhão Manso)

By R. K. Henning. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 2.5

By R. K. Henning. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CC BY-SA 2.5



Figura 49 - *Abrus precatorius* L. (Jequiriti, Olho de Cabra)

By Steve Hurst @ USDA-NRCS PLANTS Database. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0

By Forest & Kim Starr. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença CCO 1.0

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE como:
  - **Efeito tóxico de ingestão de outras (partes de) plantas - T62.2**



## Referências

ITIS. **Integrated Taxonomic Information Site**. Disponível em: <http://www.itis.gov/>. Acesso em: 06 set. 2016.

MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor:Truven Health Analytics Inc. 2013. Plants-Toxalbuminas. In: **Poisindex® System**. Disponível em: MICROMEDEX 2.0. Truven Health Analytics, 2014.Plants-Toxalbuminas. Acesso em: 24 ago. 2016.

NELSON, L.S.; GOLDFRANK L.R. Plants. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3566-3607, 2015.

NELSON, S.L.; SHIH, D.R.; BALICK, M.J. **Handbook of Poisonous and Injurious Plants**. 2ed. New York: Springer, p. 25-46. 2007.

OLSON, K, R. **Manual de toxicologia clinica**. 6 ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill Education, 2014. 814p.

SOGHOIAN, S. Chapter 137, Internacional Perspectives on Medical Toxicology. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 4058-4073, 2015.

SUCHARD, J.R. Biologicals Weapons. In: HOFFMAN, R.S.; et al. **Goldfrank's toxicologic emergencies**, 10ed. New York: McGraw-Hill Professional; p. 3955-3975, 2015.

SCHWARTSMAN, S. **Plantas venenosas e animais peçonhentos**. São Paulo: Sarvier; 1992. 135p.

## Planta de origem desconhecida

### Visão geral

Nos casos em que ocorrer a ingestão de planta desconhecida, proceder de forma semelhante à sistemática do atendimento de um paciente vítima de intoxicação por um agente tóxico químico, observando principalmente os sinais e sintomas: gastrintestinais, cardiovasculares e neurológicos.

### Diagnóstico

Se houver distúrbio gastrintestinal, observar se os vômitos apresentam restos da planta; se presentes:

- Procurar identificar a planta ou reconhecer com a ajuda do acompanhante do paciente;
- Não aplicar antieméticos.

### Tratamento

Se não existirem restos da planta e os vômitos persistirem:

- **Medidas de suporte**
  - Desobstruir vias aéreas superiores e administrar oxigênio suplementar se necessário;
  - Monitorar sinais vitais;
  - ECG;
  - Manter acesso venoso;
  - Hidratação adequada;
  - CABD quando indicado.

- **Descontaminação**

Na presença de sintomas cardiovasculares e neurológicos sem sintomas gastrintestinais são indicadas a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado, até uma hora da ingestão.

- **Sintomático**

- Antieméticos, demulcentes, analgésicos etc.;
- Dosar e, se necessário, corrigir eletrólitos;
- Avaliar as funções hepática e renal;
- Se houver distúrbio cardiovascular.

- Monitorizar e fazer controle rígido dos sinais vitais.;
- ° Se houver distúrbio neurológico: tratamento sintomático.

## Vigilância

- Os casos suspeitos de intoxicação devem ser notificados, de acordo com a Portaria MS/GM nº 1271 de 06 de junho de 2014 na Ficha de Investigação de Intoxicação Exógena-FIIE. Ver anexos I e II;
- Se intoxicação confirmada, preencher campo 66 da FIIE, de acordo com a via da exposição e reação provocada:
  - ° **Dermatite alérgica de contato devido a plantas, exceto alimentos - L23.7;**
  - ° **Dermatite de contato por irritantes devido a plantas, exceto alimentos - L24.7;**
  - ° **Dermatite de contato não especificada devida a plantas, exceto alimentos - L25.5;**
  - ° **Efeito tóxico de ingestão de outras (partes de) plantas - T62.2.**

## Anexo I - Portaria GM/MS Nº 204 de 17 de fevereiro de 2016

Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, INTERINO, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos I e II do parágrafo único do art. 87 da Constituição, e

Considerando a Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças, e dá outras providências;

Considerando o art. 10, incisos VI a IX, da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências;

Considerando a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente;

Considerando a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências;

Considerando a Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003, que dispõe sobre o Estatuto do Idoso, alterada pela Lei nº 12.461, de 26 de julho de 2011, que determina a notificação compulsória dos atos de violência praticados contra o idoso atendido em estabelecimentos de saúde públicos ou privados;

Considerando a Lei nº 10.778, de 24 de novembro de 2003, que estabelece a notificação compulsória, no território nacional, do caso de violência contra a mulher que for atendida em serviços de saúde, públicos ou privados;

Considerando a Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011, que regula o acesso às informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências;

Considerando o Decreto Legislativo nº 395, publicado no Diário do Senado Federal em 13 de março de 2009, que aprova o texto revisado do Regulamento Sanitário Internacional, acordado na 58ª Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005;

Considerando o Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011, que dispõe sobre a declaração de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) e institui a Força Nacional do Sistema Único de Saúde (FN-SUS); e

Considerando a necessidade de padronizar os procedimentos normativos relacionados à notificação compulsória no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), resolve:

## **CAPÍTULO I**

### **DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS**

Art. 1º Esta Portaria define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo.

Art. 2º Para fins de notificação compulsória de importância nacional, serão considerados os seguintes conceitos:

1. - agravo: qualquer dano à integridade física ou mental do indivíduo, provocado por circunstâncias nocivas, tais como acidentes, intoxicações por substâncias químicas, abuso de drogas ou lesões decorrentes de violências interpessoais, como agressões e maus tratos, e lesão autoprovocada;
2. - autoridades de saúde: o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios, responsáveis pela vigilância em saúde em cada esfera de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS);
3. - doença: enfermidade ou estado clínico, independente de origem ou fonte, que represente ou possa representar um dano significativo para os seres humanos;
4. - epizootia: doença ou morte de animal ou de grupo de animais que possa apresentar riscos à saúde pública;
5. - evento de saúde pública (ESP): situação que pode constituir potencial ameaça à saúde pública, como a ocorrência de surto ou epidemia, doença ou agravo de causa desconhecida, alteração no padrão clínicoepidemiológico das doenças conhecidas, considerando o potencial de disseminação, a magnitude, a gravi-

dade, a severidade, a transcendência e a vulnerabilidade, bem como epizootias ou agravos decorrentes de desastres ou acidentes;

6. - notificação compulsória: comunicação obrigatória à autoridade de saúde, realizada pelos médicos, profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, sobre a ocorrência de suspeita ou confirmação de doença, agravo ou evento de saúde pública, descritos no anexo, podendo ser imediata ou semanal;
7. - notificação compulsória imediata (NCI): notificação compulsória realizada em até 24 (vinte e quatro) horas, a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou evento de saúde pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível;
8. - notificação compulsória semanal (NCS): notificação compulsória realizada em até 7 (sete) dias, a partir do conhecimento da ocorrência de doença ou agravo;
9. - notificação compulsória negativa: comunicação semanal realizada pelo responsável pelo estabelecimento de saúde à autoridade de saúde, informando que na semana epidemiológica não foi identificado nenhuma doença, agravo ou evento de saúde pública constante da Lista de Notificação Compulsória; e
10. - vigilância sentinela: modelo de vigilância realizada a partir de estabelecimento de saúde estratégico para a vigilância de morbidade, mortalidade ou agentes etiológicos de interesse para a saúde pública, com participação facultativa, segundo norma técnica específica estabelecida pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

## **CAPÍTULO II**

### **DA NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA**

Art. 3º A notificação compulsória é obrigatória para os médicos, outros profissionais de saúde ou responsáveis pelos serviços públicos e privados de saúde, que prestam assistência ao paciente, em conformidade com o art. 8º da Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975.

§ 1º A notificação compulsória será realizada diante da suspeita ou confirmação de doença ou agravo, de acordo com o estabelecido no anexo, observando-se, também, as normas técnicas estabelecidas pela SVS/MS.

§ 2º A comunicação de doença, agravo ou evento de saúde pública de notificação compulsória à autoridade de saúde competente também será realizada pelos responsáveis por estabelecimentos públicos ou privados



educacionais, de cuidado coletivo, além de serviços de hemoterapia, unidades laboratoriais e instituições de pesquisa.

§ 3º A comunicação de doença, agravo ou evento de saúde pública de notificação compulsória pode ser realizada à autoridade de saúde por qualquer cidadão que deles tenha conhecimento.

Art. 4º A notificação compulsória imediata deve ser realizada pelo profissional de saúde ou responsável pelo serviço assistencial que prestar o primeiro atendimento ao paciente, em até 24 (vinte e quatro) horas desse atendimento, pelo meio mais rápido disponível.

Parágrafo único. A autoridade de saúde que receber a notificação compulsória imediata deverá informá-la, em até 24 (vinte e quatro) horas desse recebimento, às demais esferas de gestão do SUS, o conhecimento de qualquer uma das doenças ou agravos constantes no anexo.

Art. 5º A notificação compulsória semanal será feita à Secretaria de Saúde do Município do local de atendimento do paciente com suspeita ou confirmação de doença ou agravo de notificação compulsória.

Parágrafo único. No Distrito Federal, a notificação será feita à Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Art. 6º A notificação compulsória, independente da forma como realizada, também será registrada em sistema de informação em saúde e seguirá o fluxo de compartilhamento entre as esferas de gestão do SUS estabelecido pela SVS/MS.

### **CAPÍTULO III**

#### **DAS DISPOSIÇÕES FINAIS**

Art. 7º As autoridades de saúde garantirão o sigilo das informações pessoais integrantes da notificação compulsória que estejam sob sua responsabilidade.

Art. 8º As autoridades de saúde garantirão a divulgação atualizada dos dados públicos da notificação compulsória para profissionais de saúde, órgãos de controle social e população em geral.

Art. 9º A SVS/MS e as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios divulgarão, em endereço eletrônico oficial, o

número de telefone, fax, endereço de e-mail institucional ou formulário para notificação compulsória.

Art. 10. A SVS/MS publicará normas técnicas complementares relativas aos fluxos, prazos, instrumentos, definições de casos suspeitos e confirmados, funcionamento dos sistemas de informação em saúde e demais diretrizes técnicas para o cumprimento e operacionalização desta Portaria, no prazo de até 90 (noventa) dias, contados a partir da sua publicação.

Art. 11. A relação das doenças e agravos monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes constarão em ato específico do Ministro de Estado da Saúde.

Art. 12. A relação das epizootias e suas diretrizes de notificação constarão em ato específico do Ministro de Estado da Saúde.

Art. 13. Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 14. Fica revogada a Portaria nº 1.271/GM/MS, de 06 de junho de 2014, publicada no Diário Oficial da União, nº 108, Seção 1, do dia 09 de junho de 2014, p. 37.

JOSÉ AGENOR ÁLVARES DA SILVA

## Lista Nacional de Notificação Compulsória

| Nº | DOENÇA OU AGRAVO<br>(Ordem alfabética)                                                         | Periodicidade de notificação  |     |     |          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|----------|
|    |                                                                                                | Imediata (até 24 horas) para* |     |     | Semanal* |
|    |                                                                                                | MS                            | SES | SMS |          |
| 1  | a. Acidente de trabalho com exposição a material biológico                                     |                               |     |     | x        |
|    | b. Acidente de trabalho: grave, fatal e em crianças e adolescentes                             |                               |     | x   |          |
| 2  | Acidente por animal peçonhento                                                                 |                               |     | x   |          |
| 3  | Acidente por animal potencialmente transmissor da raiva                                        |                               |     | x   |          |
| 4  | Botulismo                                                                                      | x                             | x   | x   |          |
| 5  | Cólera                                                                                         | x                             | x   | x   |          |
| 6  | Coqueluche                                                                                     |                               | x   | x   |          |
| 7  | a. Dengue - Casos                                                                              |                               |     |     | x        |
|    | b. Dengue - Óbitos                                                                             | x                             | x   | x   |          |
| 8  | Difteria                                                                                       |                               | x   | x   |          |
| 9  | Doença de Chagas Aguda                                                                         |                               | x   | x   |          |
| 10 | Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)                                                              |                               |     |     | x        |
| 11 | a. Doença Invasiva por "Haemophilus Influenza"                                                 |                               | x   | x   |          |
|    | b. Doença Meningocócica e outras meningites                                                    |                               | x   | x   |          |
| 12 | Doenças com suspeita de disseminação intencional:<br>Antraz pneumônico<br>Tularemia<br>Varíola | x                             | x   | x   |          |

| Nº | DOENÇA OU AGRAVO<br>(Ordem alfabética)                                                                          | Periodicidade de notificação  |     |     |          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|----------|
|    |                                                                                                                 | Imediata (até 24 horas) para* |     |     | Semanal* |
|    |                                                                                                                 | MS                            | SES | SMS |          |
| 13 | Doenças febris hemorrágicas emergentes / reemergentes:<br>Arenavírus<br>Ebola<br>Marburg                        | x                             | x   | x   |          |
| 14 | a. Doença aguda pelo vírus Zika                                                                                 |                               |     |     | x        |
|    | b. Doença aguda pelo vírus Zika em gestante                                                                     |                               | x   | x   |          |
|    | c. Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika                                                                 | x                             | x   | x   |          |
| 15 | Esquistossomose                                                                                                 |                               |     |     | x        |
| 16 | Evento de Saúde Pública (ESP) que se constitua ameaça à saúde pública (ver definição no Art. 2º desta portaria) | x                             | x   | x   |          |
| 17 | Eventos adversos graves ou óbitos pós-vacinação                                                                 | x                             | x   | x   |          |
| 18 | Febre Amarela                                                                                                   | x                             | x   | x   |          |
| 19 | a. Febre de Chikungunya                                                                                         |                               |     |     | x        |
|    | b. Fere de Chikungunya em áreas sem transmissão                                                                 | x                             | x   | x   |          |
|    | c. Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika                                                                 | x                             | x   | x   |          |
| 20 | Febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses de importância em saúde pública                                    | x                             | x   | x   |          |

| Nº | DOENÇA OU AGRAVO<br>(Ordem alfabética)                                                                           | Periodicidade de notificação  |     |     |          |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|----------|
|    |                                                                                                                  | Imediata (até 24 horas) para* |     |     | Semanal* |
|    |                                                                                                                  | MS                            | SES | SMS |          |
| 21 | Febre Maculosa e outras Rickettsioses                                                                            | x                             | x   | x   |          |
| 22 | Febre Tifoide                                                                                                    |                               | x   | x   |          |
| 23 | Hanseníase                                                                                                       |                               |     |     | x        |
| 24 | Hantavirose                                                                                                      | x                             | x   | x   |          |
| 25 | Hepatites virais                                                                                                 |                               |     |     | x        |
| 26 | HIV/AIDS - Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida              |                               |     |     | x        |
| 27 | Infecção pelo HIV em gestante, parturiente ou puérpera e Criança exposta ao risco de transmissão vertical do HIV |                               |     |     | x        |
| 28 | Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)                                                             |                               |     |     | x        |
| 29 | Influenza humana produzida por novo subtipo viral                                                                | x                             | x   | x   |          |
| 30 | Intoxicação Exógena (por substâncias químicas, incluindo agrotóxicos, gases tóxicos e metais pesados)            |                               |     |     | x        |
| 31 | Leishmaniose Tegumentar Americana                                                                                |                               |     |     | x        |

| Nº | DOENÇA OU AGRAVO<br>(Ordem alfabética)                                       | Periodicidade de notificação  |     |     |          |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|----------|
|    |                                                                              | Imediata (até 24 horas) para* |     |     | Semanal* |
|    |                                                                              | MS                            | SES | SMS |          |
| 32 | Leishmaniose Visceral                                                        |                               |     |     | x        |
| 33 | Leptospirose                                                                 |                               |     | x   |          |
| 34 | a. Malária na região amazônica                                               |                               |     |     | x        |
|    | b. Malária na região extra Amazônica                                         | x                             | x   | x   |          |
| 35 | Óbito:<br>Infantil<br>Materno                                                |                               |     |     | x        |
| 36 | Poliomielite por poliovirus selvagem                                         | x                             | x   | x   |          |
| 37 | Peste                                                                        | x                             | x   | x   |          |
| 38 | Raiva humana                                                                 | x                             | x   | x   |          |
| 39 | Síndrome da Rubéola Congênita                                                | x                             | x   | x   |          |
| 40 | Doenças Exantemáticas:<br>Sarampo<br>Rubéola                                 | x                             | x   | x   |          |
| 41 | Sífilis:<br>Adquirida Congênita<br>Em gestante                               |                               |     |     | x        |
| 42 | Síndrome da Paralisia Flácida Aguda                                          | x                             | x   | x   |          |
| 43 | Síndrome Respiratória Aguda Grave associada a Coronavírus SARS-CoV MERS- CoV | x                             | x   | x   |          |



| Nº | DOENÇA OU AGRAVO<br>(Ordem alfabética)           | Periodicidade de notificação  |     |     |          |
|----|--------------------------------------------------|-------------------------------|-----|-----|----------|
|    |                                                  | Imediata (até 24 horas) para* |     |     | Semanal* |
|    |                                                  | MS                            | SES | SMS |          |
| 44 | Tétano:<br>Acidental<br>Neonatal                 |                               |     | x   |          |
| 45 | Toxoplasmose gestacional<br>e congênita          |                               |     |     | x        |
| 46 | Tuberculose                                      |                               |     |     | x        |
| 47 | Varicela - caso grave<br>internado ou óbito      |                               | x   | x   |          |
| 48 | a. Violência doméstica e/ou<br>outras violências |                               |     |     | x        |
|    | b. Violência sexual e tenta-<br>tiva de suicídio |                               |     | x   |          |

\*Informação adicional

Notificação imediata ou semanal seguirá o fluxo de compartilhamento entre as esferas de gestão do SUS estabelecido pela SVS/MS; Legenda: MS (Ministério da Saúde), SES (Secretaria Estadual de Saúde) ou SMS (Secretaria Municipal de Saúde).

A notificação imediata no Distrito Federal é equivalente à SMS.



# Anexo II - Ficha de Investigação de Suspeita de Intoxicação (FIIE) – SINAN

|  <b>REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL</b><br><b>MINISTÉRIO DA SAÚDE</b><br><b>ESTADO DE SÃO PAULO</b><br><b>SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |  <b>SINAN</b><br><b>SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO</b><br><b>INTOXICAÇÃO EXÓGENA</b><br><b>FICHA DE INVESTIGAÇÃO</b>                                                                                                                                           |  | N°                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------|
| <b>Caso suspeito:</b> todo aquele indivíduo que, tendo sido exposto a substâncias químicas (agrotóxicos, medicamentos, produtos de uso doméstico, cosméticos e higiene pessoal, produtos químicos de uso industrial, drogas, plantas, alimentos e bebidas), apresente sinais e sintomas clínicos de intoxicação e/ou alterações laboratoriais provavelmente ou possivelmente compatíveis.                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                             |
| 1 Tipo de Notificação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | 2 - Individual                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                             |
| 2 Agravado/ença                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Código (CID10)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | 3 Data da Notificação                       |
| INTOXICAÇÃO EXÓGENA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | T 65.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                             |
| 4 UF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | 5 Município de Notificação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | Código (IBGE)                               |
| 6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | Código                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | 7 Data dos Primeiros Sintomas               |
| 8 Nome do Paciente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | 9 Data de Nascimento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                             |
| 10 (ou) Idade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | 11 Sexo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | 12 Gestante                                 |
| 1 - Hora<br>2 - Dia<br>3 - Mês<br>4 - Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | M - Masculino<br>F - Feminino<br>I - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | 1 - Sim<br>2 - Não<br>3 - Não se aplica     |
| 14 Escolaridade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | 15 Número do Cartão SUS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                             |
| 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau)<br>2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau)<br>3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginsásio ou 1º grau)<br>4 - Ensino fundamental completo (antigo ginsásio ou 1º grau)<br>5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau)<br>6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau)<br>7 - Educação superior incompleta<br>8 - Educação superior completa<br>9 - Ignorado<br>10 - Não se aplica |  | 16 Nome da mãe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                             |
| 17 UF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | 18 Município de Residência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | Código (IBGE)                               |
| 19 Distrito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | 20 Bairro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                             |
| 21 Logradouro (rua, avenida,...)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | Código                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                             |
| 22 Número                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | 23 Complemento (apto., casa, ...)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | 24 Geo campo 1                              |
| 25 Geo campo 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | 26 Ponto de Referência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | 27 CEP                                      |
| 28 (DDD) Telefone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | 29 Zona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | 30 País (se residente fora do Brasil)       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | 1 - Urbana 2 - Rural<br>3 - Periurbana 9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                             |
| Dados Complementares do Caso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                             |
| 31 Data da Investigação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | 32 Ocupação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                             |
| 33 Situação no Mercado de Trabalho                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | 01 - Empregado registrado com carteira assinada<br>02 - Empregado não registrado<br>03 - Autônomo/ conta própria<br>04 - Servidor público estatutário<br>05 - Servidor público celetista<br>06 - Aposentado<br>07 - Desempregado<br>08 - Trabalho temporário<br>09 - Cooperativado<br>10 - Trabalhador avulso<br>11 - Empregador<br>12 - Outros<br>99 - Ignorado |  |                                             |
| 34 Local de ocorrência da exposição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | 35 Nome do local/estabelecimento de ocorrência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                             |
| 1. Residência<br>2. Ambiente de trabalho<br>3. Trajeto do trabalho<br>4. Serviços de saúde<br>5. Escola/creche<br>6. Ambiente externo<br>7. Outro<br>9. Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | 36 Atividade Econômica (CNAE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                             |
| 37 UF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | 38 Município do estabelecimento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Código (IBGE)                               |
| 39 Distrito                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | 40 Bairro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                             |
| 41 Logradouro ( rua, avenida, etc. - endereço do estabelecimento)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | 42 Número                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                             |
| 43 Complemento (apto., casa, ...)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | 44 Ponto de Referência do estabelecimento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | 45 CEP                                      |
| 46 (DDD) Telefone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | 47 Zona de exposição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | 48 País (se estabelecimento fora do Brasil) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | 1 - Urbana 2 - Rural<br>3 - Periurbana 9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                             |

INTOX.NET 15/12/2006 MR COREL

Intoxicação Exógena Sinan NET SVS 09/06/2005

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Dados da Exposição                       | <b>49</b> Grupo do agente tóxico/Classificação geral <span style="float: right;">□ □</span><br>01. Medicamento      02. Agrotóxico/uso agrícola      03. Agrotóxico/uso doméstico      04. Agrotóxico/uso saúde pública<br>05. Raticida      06. Produto veterinário      07. Produto de uso Doméstico      08. Cosmético/higiene pessoal<br>09. Produto químico de uso industrial      10. metal      11. Drogas de abuso      12. Planta tóxica<br>13. Alimento e bebida      14. Outro _____      99. Ignorado |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>50</b> Agente tóxico (informar até três agentes)<br>Nome Comercial/popular _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            | Princípio Ativo<br>1 - _____<br>2 - _____<br>3 - _____                                                                                                                                                                                 |  |
|                                          | <b>51</b> Se agrotóxico, qual a finalidade da utilização <span style="float: right;">□</span><br>1. Inseticida      2. Herbicida      3. Carrapaticida      4. Raticida      5. Fungicida<br>6. Preservante para madeira      7. Outro _____      8. Não se aplica      9. Ignorado                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>52</b> Se agrotóxico, quais as atividades exercidas na exposição atual <span style="float: right;">1ª Opção: □ □</span><br>01 - Diluição      05 - Colheita      09 - Outros _____<br>02 - Pulverização      06 - Transporte      10 - Não se aplica<br>03 - Tratamento de sementes      07 - Desinfestização      99 - Ignorado<br>04 - Armazenagem      08 - Produção/formulação <span style="float: right;">2ª Opção: □ □</span><br><span style="float: right;">3ª Opção: □ □</span>                        |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>53</b> Se agrotóxico de uso agrícola, qual a cultura/lavoura _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Dados do Atendimento                     | <b>54</b> Via de exposição/contaminação <span style="float: right;">1ª Opção: □</span><br>1 - Digestiva      4 - Ocular      7 - Transplacentária      2ª Opção: □<br>2 - Cutânea      5 - Parenteral      8 - Outra _____      3ª Opção: □<br>3 - Respiratória      6 - Vaginal      9 - Ignorada                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>55</b> Circunstância da exposição/contaminação <span style="float: right;">□ □</span><br>01 - Uso Habitual      02 - Acidental      03 - Ambiental      04 - Uso terapêutico      05 - Prescrição médica inadequada<br>06 - Erro de administração      07 - Automedicação      08 - Abuso      09 - Ingestão de alimento ou bebida      10 - Tentativa de suicídio<br>11 - Tentativa de aborto      12 - Violência/homicídio      13 - Outra: _____      99 - Ignorado                                         |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>56</b> A exposição/contaminação foi decorrente do trabalho/ocupação? <span style="float: right;">□</span><br>1 - Sim      2 - Não      9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            | <b>57</b> Tipo de Exposição <span style="float: right;">□</span><br>1 - Aguda - única      2 - Aguda - repetida      3 - Crônica<br>4 - Aguda sobre Crônica      9 - Ignorado                                                          |  |
|                                          | <b>58</b> Tempo Decorrido entre a Exposição e o Atendimento <span style="float: right;">□</span><br>1 - Hora      2 - Dia      3 - Mês      4 - Ano      9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>59</b> Tipo de atendimento <span style="float: right;">□</span><br>1 - Hospitalar      2 - Ambulatorial      3 - Domiciliar<br>4 - Nenhum      9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            | <b>60</b> Houve hospitalização? <span style="float: right;">□</span><br>1 - Sim      2 - Não      9 - Ignorado                                                                                                                         |  |
| Conclusão do Caso                        | <b>61</b> Município de hospitalização _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                            | <b>62</b> UF _____                                                                                                                                                                                                                     |  |
|                                          | <b>63</b> Código (IBGE) _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            | <b>64</b> Unidade de saúde _____                                                                                                                                                                                                       |  |
|                                          | <b>65</b> Classificação final <span style="float: right;">□</span><br>1 - Intoxicação confirmada      2 - Só Exposição      3 - Reação Adversa<br>4 - Outro Diagnóstico      5 - Síndrome de abstinência      9 - Ignorado                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>66</b> Se intoxicação confirmada, qual o diagnóstico _____<br><span style="float: right;">CID - 10</span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          | <b>67</b> Critério de confirmação <span style="float: right;">□</span><br>1 - Laboratorial      2 - Clínico-epidemiológico      3 - Clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                            | <b>68</b> Evolução do Caso <span style="float: right;">□</span><br>1 - Cura sem sequelas      2 - Cura com sequelas      3 - Óbito por intoxicação exógena<br>4 - Óbito por outra causa      5 - Perda de seguimento      9 - Ignorado |  |
| <b>69</b> Data do óbito _____            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>70</b> Comunicação de Acidente de Trabalho - CAT. <span style="float: right;">□</span><br>1 - Sim      2 - Não      3 - Não se aplica      9 - Ignorado |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <b>71</b> Data do Encerramento _____     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Informações complementares e observações |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Observações:                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Investigador                             | Município/Unidade de Saúde _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                            | Cód. da Unid. de Saúde _____                                                                                                                                                                                                           |  |
|                                          | Nome _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Função _____                                                                                                                                               | Assinatura _____                                                                                                                                                                                                                       |  |

INTOX.NET 15/12/2006 MR COREL

Intoxicação Exógena Sinan NET SVS 09/06/2006



PREFEITURA DE  
**SÃO PAULO**  
SAÚDE

[www.prefeitura.sp.gov.br/covisa](http://www.prefeitura.sp.gov.br/covisa)