

Intoxicações por Medicamentos

“Medicamento é o principal agente tóxico que causa intoxicação em seres humanos no Brasil, ocupando o primeiro lugar nas estatísticas do SINITOX desde 1994; os benzodiazepínicos, antigripais, antidepressivos, antiinflamatórios são as classes de medicamentos que mais causam intoxicações em nosso País (44% foram classificadas como tentativas de suicídio e 40% como acidentes, sendo que as crianças menores de cinco anos – 33% e adultos de 20 a 29 anos – 19% constituíram as faixas etárias mais acometidas pelas intoxicações por medicamentos)”.

In: Bortoletto, Maria Élide e Bochner, Rosany: Impacto dos Medicamentos nas Intoxicações Humanas no Brasil (Cad. Saúde Pública, RJ 15 (4)859869-out/dez. 1999.

ANSIOLÍTICOS E TRANQUILIZANTES

BENZODIAZEPÍNICOS

Grupo de medicamentos que apresentam propriedades farmacológicas (ansiolíticas, sedativo-hipnóticas e/ou anticonvulsivantes) e efeitos tóxicos que parecem ser conseqüentes de sua ação direta sobre o Sistema Nervoso Central. Apesar de existirem diferenças significativas de farmacocinética entre seus numerosos compostos, não parece haver superioridade de um sobre outro quando se toma por base apenas a farmacocinética.

Em geral, os benzodiazepínicos (BZD) são rápida e completamente absorvidos por via oral. No entanto, alguns como clordiazepóxido e oxazepam levam horas para atingir concentrações sangüíneas máximas. A ligação proteica plasmática é variável e praticamente todos são metabolizados no fígado por oxidação e/ou conjugação, com formação de metabólitos, muitos dos quais ativos. A excreção é renal.

É possível classificar estes medicamentos em vários grupos, de acordo com sua meia-vida de eliminação: **Ação muito curta** – Midazolam (Dormonid); **Ação curta** – Alprazolam (Frontal), Lorazepam (Lorax, Mesmerim), Oxazepam (Clizepina); **Ação Longa** – Clordiazepóxido (Psicosedin, Limbitrol, Relaxil), Diazepam (Calmociteno, Diazepan, Diempax, Kiatrium, Valium), Flurazepam (Dalmadorm, Lunipax).

Estudos sugerem que os benzodiazepínicos interagem em um receptor específico com um modulador proteico endógeno que antagoniza a ligação com o GABA, potencializando os seus efeitos. Certos benzodiazepínicos estão associados com dependência e alguns produzem reações de abstinência mais intensas que outros.

Clínica da Intoxicação Aguda: Absorção de dose excessiva está usualmente associada com sedação, sonolência, fala arrastada, diplopia, disartria, ataxia e confusão mental. Podem ocorrer depressão respiratória e hipotensão arterial. Na

maioria dos casos a evolução é benigna, mas existem relatos de intensa depressão respiratória e coma e inclusive de óbitos após o uso de benzodiazepínicos de ação muito curta, especialmente quando administrados por via intravenosa. Crianças, idosos e pacientes com insuficiência cardiorrespiratória são mais sensíveis e o álcool e barbitúricos podem potencializar os efeitos tóxicos.

Tratamento: É essencial assistência respiratória, manter vias aéreas, oxigênio se necessário. Monitorar respiração, pressão arterial, sinais vitais. **Ingesta:** Para BZD de ação muito curta, nunca induzir vômitos, início de depressão e coma podem ser rápidos. Para BZD de ação longa, induzir vômitos somente em poucos minutos da ingestão. Paciente consciente, dar via oral carvão ativado, catárticos. Paciente inconsciente e/ou superdosagem: lavagem gástrica com intubação prévia para prevenir aspiração. Administrar antídoto Flumazenil – reverte sedação dos BZD, há melhora parcial dos efeitos respiratórios. Hipotensão: administrar fluidos endovenosos, manter equilíbrio hidroeletrólítico, vasopressores se necessário. Medidas sintomáticas e de manutenção.

FENOTIAZÍNICOS

Os derivados da fenotiazina, a princípio utilizados em terapêutica como antissépticos urinários e anti-helmínticos, representam um dos mais importantes grupos de medicamentos empregados nas mais variadas afecções neurológicas e exercem uma ação farmacológica bastante extensa, incluindo efeitos sedativos e potencialização dos efeitos de sedativos, narcóticos e anestésicos; ação antiemética; efeitos sobre a regulação da temperatura corporal; efeitos bloqueadores colinérgicos e adrenérgicos (tipo alfa); efeitos anti-histamínicos e anti-serotonínicos; efeitos antipruriginosos; efeitos analgésicos e outros. Estas propriedades são as responsáveis pelas chamadas reações colaterais, que se tornam mais acentuadas nos casos de intoxicação.

Em virtude de sua alta eficácia terapêutica, seu consumo é muito grande e generalizado, com tendência a aumentar continuamente e como decorrência, o número de intoxicações.

Os derivados da fenotiazina podem se divididos em três grupos: **-Derivados Piperazínicos:** flufenazina (Anatensol, Motival), trifluoperazina (Stelazine, Stelapar), perfenazina (Mutabon). **-Derivados Alifáticos:** clorpromazina (Amplictil), promazina (Metilsedor), levomepromazina (Neozine). **-Derivados Piperidínicos:** tioridazina (Melleril)

Estes grupos diferem em potência por mg e propensão em causar efeitos colaterais específicos. Em geral, quanto mais potente o fenotiazínico, maior a propensão em determinar reações extrapiramidais e quanto menor a potência, maior a propensão em determinar efeitos secundários tipo autonômicos, sedação ou convulsões.

São geralmente bem absorvidos pelo tubo gastrointestinal e parenteralmente. Após absorção, são rapidamente distribuídos pelos tecidos; 70% da dose administrada é logo removida da circulação porta pelo fígado.

Clínica da Intoxicação Aguda: Risco cardiovascular e de depressão do SNC. Síndrome neuroléptica maligna é potencialmente fatal e pode ocorrer com doses terapêuticas e após poucos dias de uso. Sedação, miose, hiper ou hipotensão, taquicardia, retenção urinária, xerostomia, ausência de sudorese. Sintomas extrapiramidais. Convulsão, coma, falência respiratória, prolongamento do intervalo QT, arritmias, distúrbios da temperatura.

Tratamento: Esvaziamento gástrico por lavagem gástrica se superdosagem até 12 horas após ingestão (fenotiazinas reduzem a motilidade gástrica). Indução do vômito se ingestão recente (minutos) em paciente alerta e assintomático, evitar se após algumas horas (convulsões ou reações distônicas de cabeça e pescoço podem resultar em aspiração). Carvão ativado a cada 2 ou 3 horas e catártico salino. Monitorização respiratória e cardiovascular. Se hipotensão/choque – Trendelemburg, Ringer Lactato EV, vasopressores de escolha (agonistas alfa-adrenérgicos): noradrenalina, fenilefrina, metoxamina, em infusão contínua EV. Não utilizar beta-adrenérgicos. Arritmias ventriculares: fenitoína, 10 a 15mg/Kg, lentamente, ou lidocaína 1mg/Kg EV ou marcapasso. Convulsões: diazepam seguido de fenitoína. Sintomas extrapiramidais: difenidramina EV (2 mg/Kg até o máximo de 50mg/dose em administração lenta) ou mesilato de benztropina (0,5mg/Kg em crianças, 2mg em adultos), biperideno 2mg IM ou EV lento a cada 30 min., se necessário até 4 doses por dia. Síndrome neuroléptica maligna: resfriamento corporal, diazepam EV, dantrolene. Paciente sintomáticos devem ficar internados no mínimo 24 h após o ECG normal; assintomáticos devem ser observados no mínimo por 4 horas.

BUTIROFENONAS E TIOXANTENOS

Neurolépticos de largo uso em psiquiatria. Grupo das Butirofenonas: droperidol (Droperidol), haloperidol (Haldol, Haloperidol), penfluridol (Semap), pimozide (Orap). Exercem forte antagonismo dopaminérgico central e tem pouca ação anticolinérgica. Grupo dos Tioxantenos: tioxeno (Navane).

De um modo geral são bem absorvidos por via oral, mas sofrem metabolização de primeira passagem. Apresentam significativa ligação proteica plasmática. A metabolização é hepática e a eliminação é urinária.

Clínica da Intoxicação Aguda: SNC: rigidez e espasmos musculares, pseudoparkinsonismo, distonias, acatisias, discinesia tardia persistente, agitação ou depressão, cefaléia, confusão, vertigem, síndrome neuroléptica maligna. SCV: hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, taquicardia. Hipertermia.

Tratamento: Em geral é semelhante ao realizado nas demais intoxicações agudas por neurolépticos e descrito com maiores detalhes na intoxicação por fenotiazínicos.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Antidepressivos tricíclicos (ADT) tem potente efeito sedativo. Uso amplo em depressão melancólica e em alguns casos de depressão atípica. São exemplos de ADT: amitriptilina (Tryptanol, Limbitrol), amineptina (Survector), imipramina (Tofranil), nortriptilina (Motival). São rapidamente absorvidos por via oral, com elevada união a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático, eliminação renal em vários dias.

Efeitos Adversos: Tontura, prejuízo na função cognitiva, fraqueza, fadiga, precipitação de psicose ou mania, tremores, apetite aumentado, ganho de peso, sudorese, cafaléia, boca seca, constipação, retenção urinária, visão borrada, exacerbação de glaucoma.

Clínica da Intoxicação Aguda: Letargia, coma ou convulsões, acompanhadas por prolongamento do intervalo QRS ao ECG. Excitação seguido de coma, com depressão respiratória, hiporreflexia, hipotermia e hipotensão. Marcantes efeitos anticolinérgicos.

Tratamento: Complexo. Lavagem gástrica, seguida de carvão ativado em uso repetido e catártico salino. Não induzir êmese pelo risco de convulsões. Tratamento sintomático e suportivo. Alcalinização, anticonvulsivantes (Fenitoína). Observação mínima de 6 horas em todos os pacientes.

ANTICONVULSIVANTES

BARBITÚRICOS

Depressores não seletivos do SNC, deprimem córtex sensorial, reduzem atividade motora, alteram função cerebelar. Ação, principalmente quando associada, com capacidade de potenciar ação inibitória sináptica mediada pelo GABA.

Barbitúricos não possuem efeito analgésico. Induzem desde excitabilidade, sedação leve, incoordenação motora até coma profundo. Em dose terapêutica alta ocorre anestesia. Uso continuado pode causar tolerância e dependência.

Divididos em três grupos, de acordo com o aparecimento e duração dos efeitos: -

Duração curta: Pentobarbital, Secobarbital; - **Duração Intermediária:**

Amobarbital, Butobarbital; - **Duração longa:** Fenobarbital, Mefobarbital,

Prominal.

Clínica da Intoxicação Aguda: Depressão do SNC e cardiovascular, coma. SNC: sonolência, letargia, confusão, delírio, dificuldade de fala, diminuição ou perda dos reflexos, ataxia, nistagmo, hipotermia, depressão respiratória. SCV: hipotensão, taquicardia, choque. Gastrointestinal: diminuição do tônus e motilidade, pode compactar comprimidos. Óbito por insuficiência cardiorespiratória ou secundária a depressão de centros medulares vitais.

Tratamento: Nos casos graves é complexo. Assistência respiratória, manter vias aéreas. Monitorização respiratória e cardiovascular. Corrigir hipovolemia.

Ingesta/esvaziamento gástrico: êmese só em poucos minutos após ingesta. Lavagem gástrica com intubação (previne aspiração) até 24 horas ou mais, lavado pode ser feito com sonda mais larga ou por endoscopia para remover conteúdo. Carvão ativado seriado, catártico salino. Manter equilíbrio hidroeletrólítico, pode ser necessário uso de vasopressores. Alcalinização urinária. Avaliar função renal, eletrólitos, gasometria, pH urinário. Paciente com insuficiência renal necessário hemodiálise. Medidas sintomáticas e de manutenção.

CARBAMAZEPINA

Anticonvulsivantes com discretos efeitos sedativos, utilizado no tratamento de neuralgia do trigêmeo. Absorção lenta e errática por via oral, há diminuição da motilidade intestinal decorrente das propriedades anticolinérgicas do medicamento. Metabolizada no fígado, excretada pela urina e pequena excreção fecal. A utilização prolongada do medicamento pode ocasionar reações colaterais e secundárias variadas: diplopia, distúrbios visuais, sonolência, parestesias, distúrbios de equilíbrio, leucopenia, neutropenia, erupções cutâneas e outros.

São exemplos de nomes comerciais: Tegretol, Tegretard.

Clínica da Intoxicação Aguda: Distúrbios neurológicos por depressão do SNC: ataxia, nistagmo, oftalmoplegia, midríase, taquicardia sinusal. Casos graves podem evoluir com mioclonias, convulsões, coma e parada respiratória.

Tratamento: Nos casos de ingestão recomenda-se esvaziamento gástrico, que deve ser realizado mesmo decorridas muitas horas após. É preferível lavagem gástrica em serviço bem equipado, em virtude de possível e inesperado aparecimento de depressão neurológica. Administração seriada de carvão ativado a cada 4 horas. Tratar convulsões com diazepam, manter via aérea permeável, ventilação assistida, se necessário, tratar arritmias. Tratamento da hipotensão arterial com correção do volume e drogas vasopressoras (dopamina, norepinefrina). Filtro de carvão ativado pode ser útil nos casos graves que não responderem ao tratamento de suporte. Não há antídoto específico. Diurese forçada, diálise peritonial e hemodiálise não são eficazes. Pacientes assintomáticos devem ser observados por no mínimo 6 horas após ingesta. Pacientes graves devem ser observados em UTI até 24 horas após terem se mantido estáveis.

FENITOÍNA

Fenitoína ou difenilidantoína é medicamento usado há longo tempo como anticonvulsivante e mais recentemente, por via parenteral, no tratamento de distúrbios do ritmo cardíaco. Absorção por via oral é lenta e errática e quando ingerida em grandes doses, pode ser mais demorada. Metabolização hepática e excreção renal.

Exemplos de nomes comerciais: Epelin, Fenitoína, Dialudon, Hidantal.

Clínica da Intoxicação Aguda: nistagmo, que inicialmente é horizontal e a seguir vertical; sonolência de intensidade progressiva, ataxia, diplopia, disartria, tremores, distúrbios do comportamento, confusão mental, náuseas, vômitos e hirsutismo. Coma profundo não é comum. São consideradas reações de hipersensibilidade: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, febre, doença do soro, discrasias sangüíneas e insuficiência renal. Descrevem-se também reações paradoxais, com aumento das convulsões sem outros sinais de intoxicação aguda.

Toxicidade cardíaca freqüente após infusão intravenosa rápida ou ingestão de doses muito grandes: arritmias e bradicardia sinusal, fibrilação atrial, bloqueio incompleto de ramo direito e hipotensão arterial. Casos mais graves: fibrilação ventricular e assistolias, evoluindo para óbito.

Tratamento: Ingestão: Esvaziamento gástrico mesmo decorridas várias horas. Paciente torporoso: lavagem gástrica em serviço bem equipado. Administrar carvão ativado. Medidas dialisadoras não encontram justificativa. Possível eficácia da plasmaferese. O tratamento é essencialmente sintomático e de suporte, incluindo correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e assistência respiratória e cardiocirculatória.

ÁCIDO VALPRÓICO

Ácido valpróico e Valproato de sódio são medicamentos sintéticos não relacionados quimicamente à maioria dos anticonvulsivantes. Exemplos de nomes comerciais: Depakene, Valpakine, Valprin.

Absorção por via oral é rápida, observando-se níveis máximos sangüíneos 1 a 4 horas após ingestão. Ligação proteica significativa. Metabolização hepática e excreção renal.

Clínica da Intoxicação Aguda: Distúrbios neurológicos incluindo confusão mental, sonolência, torpor e coma. Hiperatividade, movimentos mioclônicos e convulsões. A evolução fatal, embora excepcional, pode ocorrer por depressão respiratória e parada cardíaca.

Tratamento: Ingestão: Esvaziamento gástrico e administração de carvão ativado. Tratamento sintomático e de suporte. Não há indicação para medidas dialisadoras. Possíveis bons resultados da Naloxona, mas indicação é discutível.

Intoxicação Crônica: Descreve-se uma associação entre o uso crônico de ácido valpróico com o desenvolvimento de hepatotoxicidade e Síndrome de Reye. Os distúrbios hepáticos são evidenciados por uma simples elevação dos níveis de transaminases sem sintomatologia, até um quadro característico de Síndrome de Reye, com necrose hepática centrolobular, hiperamoniemia e encefalopatia. Descrita também hepatite tóxica fulminante e irreversível, sem sintomatologia da Síndrome de Reye. Admite-se que crianças com menos de 2 anos, especialmente as submetidas à terapêutica anticonvulsivante múltipla, incluindo ácido valpróico, apresentam maiores riscos de desenvolver lesão hepática. O tratamento, além da interrupção da droga, é sintomático e de suporte.

DESCONGESTIONANTES NASAIS E SISTÊMICOS

DESCONGESTIONANTES NASAIS

Os descongestionantes nasais tópicos que apresentam riscos de intoxicação aguda são geralmente constituídos por um simpatomimético em apresentação isolada ou associada com anti-histamínicos e antibióticos. Utilizados como vasoconstritor para reduzir edema e congestão de mucosas nasal e ocular. Uso deve ser controlado em hipertensos, diabéticos e pacientes com hipertireoidismo. Uso crônico causa congestão de rebote em mucosas.

Os simpatomiméticos mais comuns são: oximetazolina (Afrin); fenoxazolina (Aturgil); nafazolina, tirotricina (Efedran, Nasoinstil); cloreto de sódio, benzalcônio (Rinosoro, Sorinal, Nasoflux, Sorine); nafazolina, difenidramina, neomicina (Penetran, Alergotox Nasal, Suspirin); outros.

Clínica da Intoxicação Aguda: A intoxicação aguda pode ocorrer por ingestão ou pela aplicação nasal de doses excessivas. Intoxicação por nafazolina, que é a mais freqüente: náuseas, vômitos, cefaléia, rubor de pele, sudorese, irritabilidade, inquietude, aumento da pressão arterial, distúrbios cardíacos como extra-sístoles e outras arritmias podem aparecer. Casos graves: depressão do SNC, hipotermia, bradicardia, dilatação pupilar, sonolência e coma; distúrbios respiratórios com respiração irregular ou bradipnéia com períodos de apnéia. Descritos em lactentes pequenos, quadros aparentemente de hipersensibilidade em que pós aplicação tópica de doses normais do medicamento observam-se durante algumas horas sonolência, letargia e respiração lenta.

Tratamento: Sintomático e de suporte. Esvaziamento gástrico/lavagem gástrica não é útil devido à rápida absorção do medicamento e apresentação disponível é líquida. Carvão ativado em ingesta precoce (discutível). Não provocar êmese pelo risco de depressão do SNC. Monitorização dos sinais vitais. Suporte ventilatório e

hemodinâmico. Pode ser usada Naloxona. Casos graves: UTI para controle dos distúrbios cardiovasculares e respiratórios.

DESCONGESTIONANTES SISTÊMICOS

São também chamados de antigripais, são produtos de largo uso popular para tratamento de resfriados, gripes e infecções de vias aéreas superiores. Apesar de composição variada, a maioria inclui, na fórmula, simpatomiméticos e anti-histamínicos.

São alguns exemplos de descongestionantes sistêmicos e seus principais componentes: triprolidina, pseudo-efedrina (Actifedrin); pirilamina, cloridrato de efedrina (Benegrip); clorfeniramina, Vitamina C (Benegrip Xarope Infantil); clorfeniramina, metoxifenamina (Cheracap); cinarizina, fenilefrina, pentoxiverina (Coldrin); dextroclorfeniramina, cloridrato de fenilefrina (Coristina D); cloridrato de fenilefrina, carbinoxamina (Gripenil); maleato de dimetideno, trivietilrutina, Vit C, paracetamol, cloridrato de fenilefrina (Trimedal); (Bialerge); (Descon); (Naldecon).

Intoxicação freqüente, principalmente em crianças, por largo uso e falsa impressão de inocuidade. Apesar da dosagem relativamente baixa dos componentes, podem ocorrer intoxicações graves. Relatados casos de abuso para obtenção de efeitos psíquicos e sensoriais. Absorção irregular pelo trato gastro-intestinal, metabolismo hepático e intestinal, excreção renal.

Clínica da Intoxicação Aguda: Quadro tóxico depende da composição relativa dos simpatomiméticos e anti-histamínicos. Os distúrbios produzidos por doses excessivas dos principais componentes são os seguintes: sonolência, cefaléia, tonturas, vômitos, taquicardia ou bradicardia, palpitação, bloqueio A-V, hipertensão arterial, tremores, distúrbios neuropsíquicos incluindo inquietude, irritabilidade, agressividade, confusão mental, convulsões, alucinações e até quadros paranóides.

Tratamento: Nos casos de ingestão, recomenda-se esvaziamento gástrico, mesmo decorridas várias horas, pois a maioria dos descongestionantes sistêmicos contém anti-histamínicos e devido ao seu efeito anticolinérgico, podem retardar a absorção. Administrar carvão ativado, catárticos salinos. Manter vias aéreas permeáveis. Tratar hipertensão e arritmias, monitorar sinais vitais e realizar ECG por 4 a 6 horas após intoxicação. O tratamento é sintomático e suportivo. Bradicardia pode ser tratada com atropina. Ectopias ventriculares são melhor tratadas com propranolol, devendo-se evitar quinidina e antiarrítmicos da mesma classe.