

INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM ABORDAGEM NAS SÍNDROMES TÓXICAS

Hayanne Oliveira da Silva Nóbrega¹, Aleska Maria Pereira da Costa², Saulo Rios Mariz³, Sayonara Maria Lia Fook^{1*}

1. Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). *Correspondência: Rua José de Alencar, 825, Prata, Campina Grande-Paraíba. CEP 58.400.500. E-mail: sayonarafook@hotmail.com.br

2. Curso de farmácia Farmácia, UEPB.

3. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

RESUMO

Um dos grandes desafios da saúde pública atual é notificar e assistir intoxicações humanas, principalmente aqueles relacionados aos medicamentos, visto que, a grande facilidade de acesso aos mesmos juntamente à adoção de práticas populares comuns - como a automedicação e a polifarmácia - contribuem consideravelmente para o agravamento das intoxicações medicamentosas. O atendimento inicial ao paciente intoxicado segue etapas básicas, e uma delas é a identificação da síndrome tóxica, descrita como um conjunto complexo de sinais e sintomas produzidos por doses tóxicas de substâncias químicas. Esse trabalho objetivou estabelecer relação estreita entre essas síndromes e os eventos tóxicos associados ao uso de fármacos terapeuticamente ativos, tendo sido desenvolvido a partir de uma revisão sistemática de ensaios clínicos e revisões de literatura.

Palavras chave: Medicamentos; Intoxicação; Síndromes Neurotóxicas

DRUG INTOXICATION: A SYSTEMATIC REVIEW APPROACHING TOXIC SYNDROMES

ABSTRACT

One of the great challenges of the current public health is to notify and assist events of human intoxication; especially those related to drugs, since they can be easily accessed by the population, also the popular adoption of common practices - such as self-medication and polypharmacy - considerably contribute to the worsening of drug intoxication. The initial service to the intoxicated patient follows basic steps, one of which is the identification of the toxic syndrome, described as a complex set of signs and symptoms produced by toxic doses of chemicals. This study aims at establishing close relationship between those syndromes and the toxic events associated with the use of therapeutically active drugs. It was through a developed from a systematic review of clinical trials and literature reviews.

Keywords: Medicine; Intoxication; Neurotoxic Syndromes

INTRODUÇÃO

A presença de uma extensa variedade de medicamentos favorece o surgimento de problemas relacionados a estes produtos, representando um desafio à saúde pública em países desenvolvidos, assim como nos países em desenvolvimento, como o Brasil (1). Outros fatores que contribuem significativamente para esse quadro são: a frágil regulação da publicidade acerca do medicamento, a facilidade na aquisição de fármacos sob prescrição médica, a deficiência de legislação específica sobre embalagens seguras, escassas iniciativas de desenvolvimento da atenção farmacêutica, e o padrão do consumo de medicamentos pela população, caracterizado pela automedicação, polifarmácia, uso indevido e indiscriminado, principalmente de psicotrópicos e antibióticos (2).

Várias são as circunstâncias que podem levar a um quadro de intoxicação: exposição profissional ou acidental, abuso, tentativa de suicídio e homicídio (3). Nessa perspectiva, no ano de 2012 o Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (Sinitox), que organiza e disponibiliza as informações provindas da rede formada pelos 37 Centros de Informação e Assistência Toxicológica do País, registrou 27.008 (27,7%) pacientes intoxicados por tais insumos, sendo que 101 deles evoluíram para a morte, resultando em uma taxa de letalidade para essas ocorrências de 0,37% (4). Intoxicações medicamentosas surgem devido a mecanismos complexos, que podem estar relacionados a características do indivíduo, a processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, a propriedades farmacêuticas do produto, a interações medicamentosas ou com outras substâncias e, ainda, ao modo de uso. Assim, o que difere o evento tóxico de uma reação adversa é o fato de naquele, o dano biológico ocorrer, na maioria das vezes, por exposição a doses excessivas (5). Considerando todo o universo de intoxicações, das leves às graves, as mais comuns provocadas por medicamentos estão relacionadas aos neurolépticos, aos antigripais e aos anti-inflamatórios (3-5).

Para cada tipo de intoxicação existem normas e protocolos específicos de tratamento, sendo necessárias algumas condutas para o socorro imediato às vítimas. Nas intoxicações agudas, a avaliação clínica e o tratamento inicial devem ser o primeiro passo para a identificação e correção de situações de risco. A identificação do medicamento e a determinação da sua concentração plasmática inicial são informações valiosas para o tratamento adequado, quando é possível obtê-las. Em alguns casos, não é possível determinar o agente tóxico envolvido no episódio e a identificação de sinais e sintomas, através do reconhecimento das síndromes neurotóxicas, permite acompanhar o quadro clínico do paciente, para seguimento do tratamento e considerações especiais cabíveis. É através do reconhecimento da síndrome que se tenta orientar os testes diagnósticos e o tratamento (5).

Síndromes neurotóxicas são definidas como um conjunto complexo de sinais e sintomas produzidos por doses tóxicas de substâncias químicas que, apesar de diferentes, têm efeitos semelhantes. São classificadas de acordo com observações dos sinais vitais do paciente, modificação do tamanho da pupila, temperatura corporal, estado de hidratação da pele e mucosas, peristaltismo e estado mental, e as relacionadas a classes específicas de medicamentos (6). Enumeram-se em síndrome colinérgica, síndrome anticolinérgica, síndrome da depressão neurológica, síndrome serotoninérgica, síndrome simpatomimética, síndrome extrapiramidal e síndrome metemoglobinêmica (7).

Ainda há pouquíssimos achados na literatura científica sobre tais síndromes e sua relação específica com intoxicação medicamentosa, muito embora haja diversos escritos que as citem – isoladamente – em acidentes com metais pesados e pesticidas (8-9). Essa escassez de dados norteou esse trabalho, o qual objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura com vistas a estabelecer uma relação entre as síndromes neurotóxicas e os eventos tóxicos associados ao uso de fármacos.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

A pesquisa caracterizou-se como uma revisão sistemática, proveniente de relatos de caso e revisões da literatura. A revisão sistemática é o delineamento de um estudo secundário através de outros estudos, ditos primários, que são analisados de forma criteriosa e avaliados quanto à sua qualidade científica (10).

Amostra

a) Critérios de inclusão

Participaram da revisão, relatos de caso e revisões de literatura que associam o uso de medicamentos na sua dose tóxica com o desenvolvimento de uma síndrome. Apenas entraram na seleção, artigos publicados a partir de 2007, restritos aos idiomas português, inglês ou espanhol. Vale-se a exceção de um artigo, utilizado para melhor compreensão do tema, com publicação antes do período citado, de abordagem na etiologia e no significado das síndromes neurotóxicas.

b) Critérios de exclusão

Artigos anteriores ao ano de 2007 não foram selecionados, bem como artigos em outra língua que não português, inglês e espanhol. Aqueles que não utilizavam o termo “síndrome neurotóxica” no título ou no resumo, foram eliminados durante a seleção.

Amostragem

a) Localização e busca dos estudos

As buscas dos artigos foram realizadas nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e PubMed, através da combinação de descritores e busca isolada de cada um deles. Para cada síndrome neurotóxica descrita, devido a pouca literatura sobre o tema, a busca individualizada também foi efetuada. Na BVS, foram combinados dois descritores - “Intoxicação” e “Síndromes neurotóxicas”. No PubMed foram combinados três descritores: “Medicine” AND “Poisoning” AND “Neurotoxicity Syndromes”, bem como “Medicine” AND “Poisoning” OR “Neurotoxicity Syndromes”.

b) Seleção dos estudos

A coleta dos artigos foi realizada, independentemente, por dois pesquisadores, objetivando a diminuição de possíveis vieses. A seleção dos estudos e a avaliação da qualidade dos dados de cada artigo aconteceram em uma reunião de consenso, onde os dados foram selecionados de acordo com a sua relevância frente ao assunto. Foram escolhidos 10 artigos em sua maioria estudos de caso, que discutem as síndromes neurotóxicas, devido a pouca literatura publicada nos referidos anos e bancos de dados que o presente estudo se baseou.

Desfecho

O desfecho esperado nos artigos selecionados é a apresentação de síndromes neurotóxicas quando na intoxicação medicamentosa.

Seleção da amostra

A amostra foi selecionada por conveniência, participando do estudo os artigos que obedeciam aos critérios de inclusão e não se relacionavam aos critérios de exclusão.

Variáveis levantadas

As variáveis descritas são apresentadas no Quadro 1:

Quadro 1. Variáveis a serem abordadas na análise de dados.

Relativas ao Artigo	Ano de publicação
	Tipo de estudo
	<i>Qualis</i> do periódico no qual o artigo está publicado, para a área de Saúde Coletiva, quando disponível.
Relativas às Síndromes	Classificação da síndrome neurotóxica.
	Classificação ATC dos Medicamentos relacionados ao desenvolvimento do quadro clínico.

Análise dos dados

Foi realizada estatística descritiva na apresentação dos dados, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2010®.

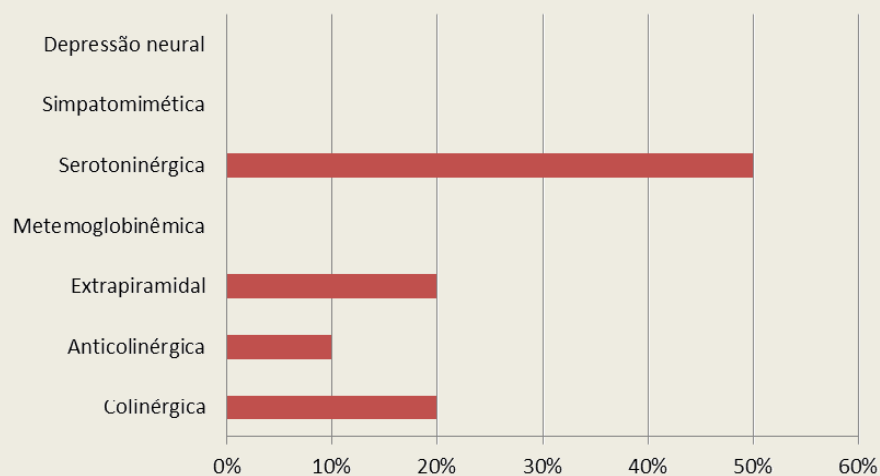
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a análise das informações, foi elaborado um quadro listando os artigos selecionados e suas relevantes características (Quadro 2). Para o período do estudo, o número de artigos encontrados sobre o tema, dentro dos critérios de inclusão, foi baixo. O estudo da Toxicologia clínica, sob a ótica das síndromes, ainda não é tão praticado e a Toxicologia ainda é restrita às Faculdades de Farmácia, o que pode explicar o motivo da caracterização dessas síndromes, pela equipe médica, não ser tão usual.

No tocante às variáveis relacionadas aos artigos, entre os selecionados, a maioria foi publicada em 2008 (40%), observando-se uma maior prevalência de estudos de caso (80%) em relação às revisões bibliográficas (20%). Em relação ao *Qualis* do periódico no qual o artigo está publicado, nem todos foram encontrados no Portal WebQualis (50%). Para os que foram qualificados, 10% dos artigos estavam vinculados a revistas A2 e 40% a revistas B2, considerando Saúde Coletiva como área de avaliação.

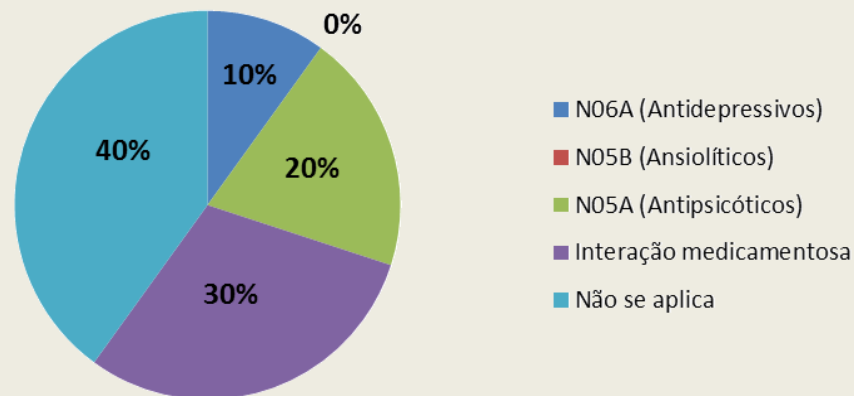
Quanto às variáveis relacionadas às síndromes, pode-se destacar um maior número de estudos sobre a Serotoninérgica (50%). Observou-se também, ausência de estudos sobre as síndromes: Depressão neural, Simpatomimética e Metemoglobinêmica (Figura 1).

Figura 1. Frequência dos artigos encontrados quanto às síndromes tóxicas apresentadas em seus textos.



Para a classificação dos grupos de medicamentos envolvidos nos acidentes toxicológicos, utilizou-se o Sistema de Classificação Terapêutico Químico (ATC). Assim, os dados referentes a este item são descritos na figura 2.

Figura 2. Frequência percentual dos grupos de medicamentos envolvidos nos artigos selecionados, classificados pela ATC.



O atendimento a um paciente intoxicado se dá em etapas, nem sempre sequenciais, mas necessárias. A avaliação clínica e a estabilização do intoxicado são os primeiros passos a serem seguidos. Num segundo momento, o reconhecimento da síndrome neurotóxica e identificação do agente causal, precedem a descontaminação, a administração de antídotos, o aumento da eliminação do tóxico absorvido e o direcionamento do tratamento (7).

Um estudo chileno (9) discute uma das principais síndromes neurotóxicas - a síndrome colinérgica. Essa ocorre devido a um aumento da acetilcolina na fenda sináptica, como consequência da inibição da acetilcolinesterase. Os sintomas apresentados são sialorréia, lacrimejamento, diurese, diaforese, diarreia e vômitos. A mortalidade dos afetados pode atingir 10%. Em um estudo de caso de um homem de 68 anos de idade, os autores citam um estado agudo de intoxicação após a ingestão de um preparado de plantas contendo *Ginseng*, em que a atividade da acetilcolinesterase caiu a 50% do valor de normalidade (11). Costuma-se associar o aparecimento dessa síndrome com intoxicações por organofosforados, carbamatos e alguns cogumelos. Entretanto, fármacos utilizados em distúrbios neuromusculares, como Fisostigmina, Neostigmina e Edrofônio, podem levar a esse quadro (6).

A síndrome serotoninérgica é uma condição causada por excesso de atividade da serotonina no sistema nervoso (12), principalmente pelo incremento do tono serotoninérgico ao nível dos receptores 5HT1A do tronco cerebral e da medula espinhal (13). É marcada por uma tríade clínica, de alteração no estado mental, transtornos autonômicos e disfunções

neuromusculares. A gravidade do quadro é variável e, na maioria dos casos, alcança remissão completa com a suspensão da droga, associando-se medidas de suporte (14). Cavallazzi e Grezesiuk (13) correlacionam o desenvolvimento dessa condição toxicológica com o uso de antidepressivos do tipo inibidor da receptação da serotonina. Os autores descrevem um caso clínico no qual a paciente procurou o médico apresentando cefaléia (tipo tensão episódica) e quadro depressivo, com duração de aproximadamente um ano. O uso de Paroxetina em dose diária superior a 20mg foi responsável pela mudança abrupta no quadro da paciente, caracterizado com sudorese fria, hipertemia (38°C), hipotensão arterial, diaforese, palidez, sensações parestésicas pelo corpo e agitação psicomotora. Os benzodiazepínicos podem ser usados para tratar a agitação e o tremor. Ciproheptadina pode ser administrada como um antídoto (12). Outro tratamento, citado por Dagtekin *et. al.* (14) é a infusão de lipídeos, a fim de reduzir a rigidez característica do quadro. Os fármacos associados a essa condição são, principalmente, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, tais como a Fluoxetina, a Paroxetina, a Sertralina e a Venlafaxina (6).

A síndrome anticolinérgica resulta do bloqueio competitivo e reversível dos receptores muscarínicos da acetilcolina (15). Juruena (8) discorre a respeito dessa síndrome em uma revisão sobre intoxicações por chumbo. Antagonistas H1 da histamina, atropina, escopolamina e antidepressivos tricíclicos são os principais fármacos capazes de desencadear esse quadro, quando em excesso (6).

Cesario (16) relata um caso grave de síndrome extrapiramidal em um homem de 24 anos tratado com injeção intravenosa de Haloperidol, apresentando os sintomas clássicos desse exposto – desconforto, rigor muscular, transpiração e alta pressão arterial. Os fármacos que favorecem o aparecimento desse quadro agem bloqueando os receptores dopaminérgicos.

Alguns pesquisadores (7,14,17,18) sintetizaram fielmente as síndromes neurotóxicas, inclusive as menos estudadas e mais raras, bem como o processo de identificação delas; e mesmo após 10 anos, suas bases podem ser seguramente seguidas. Os citados autores elencaram os principais sintomas da síndrome da depressão neural, como: sonolência, torpor, coma, depressão respiratória, cianose, hiporreflexia, hipotensão. Os agentes relacionados ao surgimento dessa condição, são os barbitúricos e benzodiazepínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As intoxicações por medicamentos nos serviços de emergências ocorrem com muita frequência, fato comprovado pelo número de notificações nos sistemas de Toxicovigilância. Todavia, a não associação das síndromes tóxicas com os medicamentos impediu um levantamento maior sobre o assunto na literatura científica.

Entretanto, apesar da escassez de estudos sobre o assunto, a identificação dessas síndromes no atendimento inicial ao paciente intoxicado é de grande valia, pois, embora parecidas, os achados clínicos de cada um dos tipos diferem entre si. Essas manifestações podem auxiliar a ratificação do diagnóstico, mas, sobretudo é útil no estabelecimento da gravidade e direcionamento da conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Bertasso-Borges MS, Rippetto JG, Furini AAC, Gonçalves RR. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008. *Arq Ciênc Saúde*. 2010; 17(1): 35-41.
2. Mota DM, Melo, JRR, Freitas, DRC, Machado M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil , 1996-2005: retrato de uma década. *Cien Saude Colet*. 2012;17(1):61-70.
3. Silva CCS, Souza KS, Marques MFL. Intoxicações Exógenas: Perfil dos casos que necessitaram de assistência intensiva em 2007. *R Bras Ci Saúde*. 2011; 15 (1): 65-68.
4. Sinitox. Sistema de Informações Tóxico-Farmacológicas. Registros de Intoxicações. 2012. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=356.
5. Matos GC, Nascimento AC. Impacto dos medicamentos como agentes de intoxicações humanas. *Revista Racine*. 2008;106(5): 59-66.
6. ANVISA, RENACIAT, OPAS, NUTES/UFRJ, A. MÓDULO IV Atendimento Inicial ao Paciente Intoxicado. [S.l: s.n.]. , 2007.
7. Schvartsman C, Schvartsman S. Intoxicações exógenas agudas. *J. Pediatr*.1999; 75(2).
8. Juruena MFP. Exposição ao chumbo: consequências neuropsiquiátricas e comportamentais. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009; 55(16): 296-300.
9. Toledo PL, Bustamante FG, Cartier LR. Espontânea reversibilidad de un síndrome de Parkinson tardío y de alteraciones cognitivas frontales, después de una intoxicación aguda con órganofosforados. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2010; 48 (3): 207-212.
10. Camacho ACLF, Coelho MJ. Políticas públicas para a saúde do idoso: revisão sistemática. *Rev Bras Enferm*. 2010; 63((2) 2):279-84.
11. Hsieh MJ, Yen ZS, Chen SC, Fang CC. Acute cholinergic syndrome following ingestion of contaminated herbal extract. *Emerg Med J*. 2008; 25(11): p. 781-2.
12. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 2010; 81(9):1139-1142
13. Cavallazzi LO, Grezesiuk AK. Síndrome serotoninérgica associada ao uso de Paroxetina - relato de caso. *Arq Neuropsiquiat*. 1999; 57(3-B): p. 886-889.
14. Dagtekin O, Marcus H, Müller C, Böttiger BW, Spöhr F. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Minerva Anesthesiol*. 2011; 77(1):93-5.
15. Liang HK. Clinical evaluation of the poisoned patient and toxic syndromes. *Clin Chem*. 1996; 42 (8):1350-1355.

16. Cesario V. Acute extrapyramidal syndrome and neuroleptical malignant syndrome. A case report. *Recenti Prog Med.* 2008; 99(3):146-148.
17. Young P, Finn BC, Alvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna.* 2008; 25(3):125-30.
18. Villafañe M, Cáceres MS. Síndrome serotoninérgico por sobredosis de paroxetina: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Exp Médica.* 2009; 27(1): 28-34.
19. Medeiros FL, Andrade AG, Hiroce VY, Alves TCTF. Síndrome neuroléptica maligna de paciente em uso de olanzapina. 2008; *J. bras. psiquiatr.* 2008; 57(2).

Tabela 2- Características gerais dos artigos selecionados

AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	ANO DE PUBLICAÇÃO	PERIÓDICO	QUALIS	ESTUDO	AMOSTRA	SÍNDROME	MEDICAMENTO RELACIONADO
Ables AZ, Nagubilli R	Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome	2010	Am Fam Physician	B2	Revisão de literatura	N/A	Serotoninérgica	N/A
Young P et al	Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura	2008	An Med Interna	A2	Estudo de caso	4 idosos	Serotoninérgica	Fluoxetina 40mg/dia, Bromazepan 3 mg/dia, Escitalopram 20mg/dia, Sertralina 100mg/dia, Ácido valproico 500mg/dia e Clonazepan 2mg/dia
Cesario V	Acute extrapyramidal syndrome and neuroleptical malignant syndrome. A case report	2008	Recenti Prog Med	N/E	Estudo de caso	1 homem	Extrapiramidal	Injeção intravenosa de Haloperidol 200mg
Dagtekin O et al	Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam	2011	Minerva Anestesiol	A2	Estudo de caso	1 pessoa	Serotoninérgica	20mg Diazepam, 20mg Lamotrigina e 4,5g Venlafaxina
Hsieh MJ et al	Acute cholinergic syndrome following ingestion of contaminated herbal extract.	2008	Emerg Med	B2	Estudo de caso	1 homem	Colinérgica	N/A
Cavallazzi LO, Grezesiuk AK.	Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina – relato de caso	1999	Arq Neuropsiquiat	B2	Estudo de caso	1 mulher	Serotoninérgica	Paroxetina 10mg, reajustada para 20 mg, 5 dias após o início do tratamento
Villafañe M, Cáceres MS	Síndrome serotoninérgica por sobredosis de paroxetina: Presentación de un caso y revisión de la literatura.	2009	Exp Médica	N/E	Estudo de caso	1 mulher	Serotoninérgica	40 comprimidos de Paroxetina 20mg, 10 comprimidos de Alprazolam 1mg.
Toledo PL, Bustamante FG, Cartier LR	Espontánea reversibilidad de un síndrome de Parkinson tardío y de alteraciones cognitivas frontales, después de una intoxicación aguda con organofosforados	2010	Rev Chil Neuro-Psiquiat	N/E	Estudo de caso	1 homem	Colinérgica	N/A

**Continuação da
tabela 2:**
Características
gerais dos
artigos
selecionados

AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	ANO DE PUBLICAÇÃO	PERIÓDICO	QUALIS	ESTUDO	AMOSTRA	SÍNDROME	MEDICAMENTO RELACIONADO
Juruena MFP	Exposição ao chumbo: consequências neuropsiquiátricas e comportamentais	2009	Medicina (Ribeirão Preto)	N/E	Revisão de literatura	N/A	Anticolinérgica	N/A
Medeiros FL, Andrade AG, Hiroce VY, Alves TCTF	Síndrome neuroléptica maligna de paciente em uso de olanzapina	2008	J Bras Psiquiatr	B2	Estudo de caso	1 pessoa	Extrapiramidal	Olanzapina 5mg/dia, com aumento progressivo até 25mg/dia

Recebido: setembro / 2014

Aceito: junho / 2015.