

## Exposições tóxicas agudas em crianças: um panorama

*Acute toxic exposure in children: an overview*

Fábio Bucarechi<sup>1</sup>, Emílio C. E. Baracat<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Revisar a literatura das exposições tóxicas em pediatria, excluindo os acidentes por animais peçonhentos.

**Fontes de dados:** Revisão narrativa dos principais trabalhos indexados no MEDLINE, especialmente da última década, incluindo as revisões de consenso baseadas em evidências sobre as medidas de descontaminação gastrointestinal e de aumento da eliminação de agentes tóxicos, estabelecidas em conjunto pela Academia Americana de Toxicologia Clínica e Associação Européia dos Centros de Intoxicação e dos Toxicologistas Clínicos.

**Síntese dos dados:** A exposição tóxica em pediatria é um evento comum, principalmente em crianças abaixo de 6 anos. A letalidade é baixa. Embora amplamente empregadas, não há evidências de que as medidas de descontaminação gastrointestinal e de aumento de eliminação de agentes tóxicos melhore o prognóstico dos pacientes intoxicados. São poucos os antídotos disponíveis e eficazes, sendo alguns de alto custo, e vários não disponíveis no Brasil; seu uso é limitado para indicações precisas.

**Conclusões:** Não há evidências que apoiem a recomendação do uso do xarope de ipeca e de catárticos, seja no atendimento pré-hospitalar ou nas salas de emergência. O uso de carvão ativado em dose única e da lavagem gástrica, afastadas as contra-indicações, somente deve ser considerado se o procedimento puder ser realizado até 60 minutos da ingestão de doses potencialmente tóxicas ou potencialmente letais. A irrigação intestinal, a administração de carvão ativado em doses múltiplas e a alcalinização urinária podem ser consideradas em situações isoladas. Fomepizol e octreotida são antídotos seguros e eficazes no tratamento das intoxicações graves por álcoois (metanol e etilenoglicol) e sulfonilurêias, respectivamente.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(5 Supl):S212-S222: Intoxicações, descontaminação gastrointestinal, carvão vegetal, antídotos, crianças.*

### Introdução

A exposição a produtos tóxicos, farmacêuticos ou não, é um evento comum em pediatria<sup>1-10</sup>. Dados da Associação Americana dos Centros de Controle de Intoxicação e do Sistema de Vigilância de Exposições Tóxicas (AAPCC-TESS, 2003), que refletem ampla cobertura do território norte-americano, reportam cerca de 2,4 milhões de expo-

### Abstract

**Objective:** To review the literature on acute toxic exposure in children, excluding envenomations.

**Sources of data:** MEDLINE review (emphasis on the past decade), including the American Academy of Clinical Toxicology and the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists' position statements and position papers (peer-reviewed information based on scientific evidence and broad consensus) on gastrointestinal decontamination, multiple-dose activated charcoal and urine alkalization.

**Summary of the findings:** Acute toxic exposure in children is a common event, mainly in children under six years of age. Death is rare. Although widely employed, there is no evidence that gastrointestinal decontamination and multiple-dose activated charcoal improve the outcome of poisoned patients. Very few efficient antidotes are used on a consistent basis, and some of them are very expensive and not available in Brazil.

**Conclusions:** Ipecac syrup and cathartics should not be administered on a routine basis in acute toxic exposures in outpatient treatment. Excluding the contraindications, single-dose activated charcoal and gastric lavage may be considered within one hour of ingestion if a patient ingested a potentially toxic amount or a potentially lethal amount, respectively. Whole bowel irrigation, multiple-dose activated charcoal and urine alkalization may be considered in a few situations. Fomepizole and octreotide are safe and efficient antidotes, which can be used in the treatment of alcohol (methanol and ethylene glycol) and sulfonilureas poisoning, respectively.

*J Pediatr (Rio J). 2005;81(5 Supl):S212-S222: Poisoning, gastrointestinal decontamination, charcoal, antidotes, children.*

sições, 93 e 52% do total ocorrendo na residência e em crianças com menos de 6 anos de idade, respectivamente<sup>1</sup>. A grande maioria das exposições nesse grupo é não-intencional (99,4%), com menor morbidade e letalidade quando comparada a outros grupos etários pediátricos, destacando-se que, entre os adolescentes, 45,9% das exposições foram intencionais<sup>1</sup>.

Na década de 1940, ocorriam cerca de 500 óbitos por ano em crianças nos EUA, vítimas de exposições tóxicas. Os dados atuais refletem medidas importantes de profilaxia ativa e passiva, as quais foram adotadas para reversão desse quadro, destacando-se a obrigatoriedade de embalagens e medicações mais seguras para o uso em crianças, educação pública permanente e o estabelecimento dos centros de controle de intoxicação<sup>1-4,9,11-12</sup>. Estes repre-

1. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP. Centro de Controle de Intoxicações, UNICAMP.

2. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

**Como citar este artigo:** Bucarechi F, Baracat EC. Exposições tóxicas agudas em crianças: um panorama. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5 Supl):S212-S222.

sentam um modelo exemplar nesse contexto, com uma excelente relação custo-benefício, determinando uma diminuição significativa, tanto do número de encaminhamentos desnecessários para salas de emergência quanto da indicação de procedimentos invasivos, realizando, na maioria dos casos, orientação e seguimento telefônico especializado com boa resolução<sup>1-4,9,11-12</sup>. Ademais, os centros de controle de intoxicações funcionam como sentinelas, sendo que a análise das informações, coletadas de forma uniforme e sistematizada, tem norteado a adoção de políticas públicas adequadas de toxicovigilância<sup>1</sup>.

No Brasil, 25 dentre os 33 centros regionais, com características distintas, alimentaram a base de dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) em 2002, sendo notificadas 75.212 exposições (25,4% em crianças com menos de 5 anos de idade) e 375 óbitos (31 em crianças com menos de 5 anos de idade)<sup>10</sup>. Os principais grupos de agentes por faixa etária estão citados na Tabela 1, destacando-se os medicamentos, os produtos de uso domiciliar e os animais peçonhentos. Quanto à letalidade, pesticidas agrícolas (organofosforados), medicamentos e raticidas de uso não autorizado (aldicarb, "chumbinho") são os principais agentes envolvidos, incluindo crianças (Tabela 2). Os acidentes por animais peçonhentos também são de alta relevância; todavia, não fazem parte do escopo desta revisão. Analisando os dados nacionais, é possível especular que há um grande número de subnotificações, estimando-se que cerca de 1% da população apresente algum tipo de exposição tóxica anualmente<sup>1</sup>. A maioria das consultas aos centros de controle de intoxicação procede dos serviços de saúde, sendo pouco utilizada pela população leiga, ao contrário do que é constatado nos países desenvolvidos<sup>1</sup>. Importante medida foi

tomada recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2005), criando a Rede Nacional dos Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIAT), que estará sob sua coordenação, aprovando as diretrizes para qualificação dos Centros em funcionamento. Entre as primeiras medidas, consta a tarefa de disponibilização de um 0800 único para todos os CIAT no território nacional, com busca automática regional.

### Abordagem geral

Dentro do possível, é conveniente tentar estabelecer: qual foi o produto envolvido (farmacêutico, não farmacêutico ou droga ilícita); a via de exposição (na grande maioria das vezes, ocorre por ingestão de um único produto); a dose estimada (tóxica ou não tóxica); se a exposição foi acidental ou intencional (mais grave); onde ocorreu (em casa, na casa do vizinho, em terreno baldio, em festas (*raves*), etc.); quem estava cuidando da criança (avaliar possibilidade de maus-tratos ou síndrome de Munchausen por procuração); há quanto tempo ocorreu a exposição (menos ou mais de 1 hora); o que foi feito (indução de vômitos; muitas vezes, é realizada a lavagem gástrica, desnecessária, e após ou durante o procedimento é consultado o centro de controle de intoxicações); o estado do paciente (com ou sem manifestações clínicas); se há necessidade de encaminhamento para uma sala de emergência; se há indicação do emprego de medidas de descontaminação gastrointestinal para aumentar a eliminação e/ou de antídotos; se há necessidade de triagem tóxica laboratorial ou de exames sanguíneos específicos, os quais eventualmente podem auxiliar no diagnóstico e tratamento<sup>4,9</sup>.

**Tabela 1** - Frequência de grupos de agentes de acordo com a faixa etária, nas exposições tóxicas reportadas ao SINITOX em 2002

Grupo de agentes	< 5 anos n	5-9 anos n	10-19 anos n	> 20 anos n	Total N	%
Medicamentos	7.138	1.600	3.124	8.378	20.240	26,9
Animais peçonhentos	1.277	1.463	3.072	12.165	17.977	23,9
Domissanitários	3.583	400	221	2.342	6.546	8,7
Agrotóxicos de uso agrícola	586	138	712	4.155	5.591	7,4
Produtos químicos industriais	1.603	235	479	2.336	4.653	6,2
Animais não peçonhentos	502	387	683	2.782	4.354	5,8
Raticidas	1.214	140	915	2.050	4.319	5,7
Agrotóxicos de uso domiciliar	717	111	303	1.116	2.247	3,0
Drogas de abuso	54	21	578	1402	2.055	2,7
Plantas	798	325	191	414	1728	2,3
Produtos veterinários	201	27	94	643	965	1,3
Metais	140	33	41	624	838	1,1
Cosméticos	482	43	51	100	676	0,9
Alimentos	79	51	88	254	472	0,6
Outros e não identificado	716	306	384	1.145	2.551	3,4
Total	19.090	5.280	10.936	39.906	75.212	100,0
%	25,4	7,0	14,5	53,1	100,0	

SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas.

**Tabela 2** - Frequência de óbitos por grupos de agentes de acordo com a faixa etária nas exposições tóxicas reportadas ao SINITOX em 2002

Grupo de agentes	< 5 anos n	5-9 anos n	10-19 anos n	> 20 anos n	Total N	%
Agrotóxicos de uso agrícola	4	0	15	112	131	34,9
Medicamentos	6	0	11	44	61	16,3
Raticidas	3	2	10	44	59	15,7
Animais peçonhentos	8	9	2	26	45	12,0
Outros e não identificado	4	0	1	13	18	4,8
Produtos químicos industriais	2	0	2	12	16	4,3
Drogas de abuso	0	0	3	8	11	2,9
Domissanitários	2	0	0	8	10	2,7
Agrotóxicos de uso domiciliar	0	0	1	9	10	2,7
Produtos veterinários	0	0	0	8	8	2,1
Alimentos	1	2	0	1	4	1,1
Animais não peçonhentos	0	0	0	1	1	0,3
Metais	1	0	0	0	1	0,3
Plantas	0	0	0	0	0	0,0
Cosméticos	0	0	0	0	0	0,0
Total	31	13	45	286	375	
%	8,3	3,5	12,0	76,3	100,0	
Total de casos por faixa etária	19.090	5.280	10.936	39.906	75.212	
Letalidade por faixa etária (%)	(0,16)	(0,24)	(0,41)	(0,72)	(0,50)	

SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas.

Os testes laboratoriais toxicológicos qualitativos são limitados no manejo clínico do paciente, mas devem ser considerados para uma possível identificação de substâncias ilícitas, auxiliando o diagnóstico de maus-tratos e abuso infantil<sup>4,9</sup>. O exame quantitativo de determinados agentes tóxicos, correlacionado ao tempo de ingestão, pode ser uma ferramenta importante na avaliação de risco e de auxílio na instituição terapêutica, como nas exposições tóxicas à acetaminofeno, sais de ferro, salicilatos, teofilina, fenitoína e carbamazepina. Outros exames incluem avaliação da atividade enzimática (acetilcolinesterase nas exposições a organofosforados e carbamatos), da metemoglobinemia (exposições a oxidantes diretos como a dapsona) e carboxiemoglobina (exposição a monóxido de carbono)<sup>4,9</sup>.

Em diversas situações, a substância tóxica envolvida não é identificada à admissão do paciente, particularmente quando os cuidadores domiciliares executam várias tarefas, e a criança permanece, em boa parte do dia, sem supervisão de um adulto. Para facilitar a identificação da substância envolvida no acidente, um completo exame físico é essencial, com foco nos sinais vitais, temperatura, estado de hidratação das mucosas, tamanho e resposta pupilar à luz, exame neurológico e reflexos, na tentativa de caracterizar uma das síndromes tóxicas ou "toxídromes", sumarizadas na Tabela 3. Cabe salientar que, em diversas situações, o quadro clínico é "misto". Assim, um paciente exposto, por exemplo, a antidepressivos tricíclicos, pode se apresentar com algumas manifestações anticolinérgicas, depressão neurológica e crises convulsivas<sup>4,9</sup>.

Nos raros casos graves, é essencial a estabilização cardiopulmonar, atendendo às diretrizes do suporte avançado de vida. Nessa sistematização do atendimento em sala de emergência, inicia-se pela avaliação da via aérea (A), seguida de respiração (B), circulação (C), neurológico e exposição (incluindo controle de hipo/hipertermia). É importante destacar que a criança tem maior risco de desidratação, e a reposição volêmica deve ser prontamente iniciada se há comprometimento da qualidade dos pulsos distais ou aumento do tempo de enchimento capilar. Os limitados estoques de glicogênio no lactente e pré-escolar aumentam os riscos de hipoglicemia após a exposição tóxica. Esse fato é particularmente importante com a intoxicação por etanol e, nesse caso, a infusão de solução de glicose 10-25%, na dose de 250 mg/kg, deve ser realizada prontamente. Pacientes com diminuição do nível de consciência e depressão respiratória à admissão devem receber 2 mg de naloxone por via intravenosa. Doses maiores desse antídoto podem ser necessárias se for confirmada a intoxicação por opióides. Outras medidas incluem o tratamento de convulsões e correção de distúrbios eletrolíticos e de acidose metabólica<sup>4,9</sup>. Não deve ser esquecido que todo paciente admitido por exposição tóxica intencional deverá, após controle do quadro, ser encaminhado para avaliação psiquiátrica.

#### Descontaminação gastrointestinal

As tentativas para diminuir a exposição aos agentes tóxicos, seja por medidas para promover evacuação gástri-

ca ou para diminuição da absorção intestinal, vêm sendo aplicadas há muitos anos. Todavia, há várias restrições quanto à real eficácia desses procedimentos, tanto no atendimento pré-hospitalar quanto no hospitalar<sup>12-26</sup>. Outrossim, as intoxicações graves e a letalidade são baixas, principalmente no grupo etário menor que 6 anos, verificando-se que, inúmeras vezes, esses procedimentos são desnecessários e aplicados de forma iatrogênica<sup>12-26</sup>. Trabalhando em conjunto, a Academia Americana de Toxicologia Clínica (AACT) e a Associação Européia dos Centros de Intoxicação e dos Toxicologistas Clínicos (EAPCCT) têm se posicionado regularmente sobre esses procedimentos, desde 1997, com base nas melhores evidências disponíveis, propondo guias de tratamento com fortes restrições à indicação generalizada das medidas de descontaminação gastrointestinal<sup>13-21</sup>. De maneira geral, tais propostas têm sido referendadas por outras grandes associações, incluindo a Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>12</sup>.

### **Xarope de ipeca**

A ipeca apresenta dois componentes farmacologicamente ativos, emetina e cefalina, provocando emese por estimulação de receptores da mucosa gástrica e central<sup>13,18,22-24</sup>. Embora seja altamente eficaz para indução dos vômitos, observando-se que 80-85% dos pacientes vomitam 15-30 minutos após uma única dose, a quantidade de substâncias marcadas removidas é altamente variável e diminui com o tempo (estudos experimentais e com voluntários), não havendo evidências de que melhore a evolução de pacientes intoxicados, não devendo ser rotineiramente empregada em unidades de emergência<sup>3,13,18,22-26</sup>. Não há dados suficientes que justifiquem a sua administração precocemente após a ingestão de produtos potencialmente tóxicos, sendo que pode retardar a administração ou diminuir a eficácia do carvão ativado, de antídotos orais como a N-acetilcisteína ou da irrigação intestinal<sup>13,18</sup>. É absolutamente contra-indicada em pacientes com diminuição do nível de consciência ou que ingeriram substâncias cáusticas ou hidrocarbonetos, pelo maior risco de lesão da mucosa digestiva e aspiração, respectivamente<sup>13,18</sup>.

No início da década de 1980, a AAP recomendou o armazenamento de xarope de ipeca nas residências e o seu uso para indução do vômito somente após consulta médica ou ao centro de controle de intoxicações, embora nunca houvesse sido realizado um amplo estudo que comprovasse a eficácia, segurança e validade da ipeca na prevenção de intoxicações<sup>12</sup>. Dados da AAPCC, de 1983 a 2003, indicam uma queda progressiva e constante da indicação do uso da ipeca<sup>1-2</sup>. Boa parte da mudança desse perfil deve-se ao diagnóstico epidemiológico de que a grande maioria das exposições não oferece ou é de baixo risco de toxicidade<sup>1</sup>. A AACT e a EAPCCT não mais recomendam o uso do xarope de ipeca na sala de emergência e, recentemente<sup>13,18</sup>, a AAP (2003) reviu sua posição, contra-indicando o uso do xarope de ipeca no domicílio<sup>12</sup>.

Um painel de consenso da AAPCC (2005), considerando uma aceitável razão de risco-benefício, propôs um novo guia de tratamento, restringindo o uso do xarope de

ipeca no atendimento pré-hospitalar, sempre após consulta do centro de controle de intoxicações, do serviço de emergência ou de pessoal médico qualificado, às situações nas quais: não há contra-indicação formal do uso do xarope de ipeca; não há risco de grande toxicidade; não há alternativa terapêutica efetiva para diminuir a absorção intestinal (por exemplo, carvão ativado); o tempo para o paciente ser admitido no serviço de emergência for maior que 1 hora, e o paciente puder receber o xarope de ipeca entre 30-90 minutos da ingestão; o xarope de ipeca não interferir adversamente no tratamento hospitalar que deverá ser providenciado<sup>24</sup>. O uso do xarope de ipeca é raramente indicado no Brasil, uma vez que o mesmo não é disponível comercialmente, sendo preparado apenas em farmácias de manipulação.

### **Lavagem gástrica**

A lavagem gástrica tem sido amplamente empregada há mais de 180 anos nos procedimentos de descontaminação gastrointestinal<sup>3,14,20,23</sup>. Todavia, a eficácia desse procedimento permanece duvidosa<sup>3,14,20,23</sup>. A lavagem gástrica consiste na passagem de um tubo orogástrico, de calibre adequado, com a administração e aspiração seqüencial de pequena quantidade de volumes de líquidos, com o objetivo de remover substâncias tóxicas do estômago, incluindo grande quantidade de comprimidos íntegros ou parcialmente digeridos e restos de plantas tóxicas<sup>3,14,20,23</sup>.

Similar ao descrito com o xarope de ipeca, a quantidade de substâncias marcadas removidas é altamente variável e diminui com o tempo, não havendo evidências, tanto em estudos com voluntários como em séries clínicas, de que a lavagem gástrica melhore a evolução de pacientes intoxicados, podendo causar séria morbidade<sup>3,14,20,23</sup>. A lavagem gástrica deve ser considerada somente se o paciente ingeriu uma dose potencialmente letal e o procedimento for realizado até 60 minutos da ingestão<sup>3,14,20,23</sup>. Estima-se, no entanto, que os casos mais graves por tentativa de suicídio, onde supostamente haveria maiores indicações desse procedimento, não chegam aos serviços de emergência antes de 2-3 horas da exposição<sup>23</sup>. Somente deve ser utilizada com as vias aéreas intactas; caso haja depressão neurológica ou respiratória, as vias aéreas devem ser protegidas antes do início do procedimento. Também está contra-indicada nos pacientes que ingeriram substâncias cáusticas ou hidrocarbonetos. Como complicações, são relatadas: pneumonia aspirativa; laringoespasmos; lesões traumáticas da orofaringe, esôfago e/ou estômago; desequilíbrio hídrico (intoxicação hídrica e hiponatremia) e eletrolítico (hipernatremia, quando se empregam grandes quantidades de solução salina); hemorragia conjuntival. Vale lembrar que os pacientes combativos apresentam maior risco de complicações<sup>3,14,20,23</sup>.

As doses indicadas correspondem a 10 ml/kg de solução salina a 0,9%, aquecida a 38 °C, para evitar hipotermia; em adolescentes, podem ser usados 200-300 ml por instilação, tanto de solução salina a 0,9% quanto de água. O volume de retorno deve ser o mesmo do instilado<sup>14,20</sup>. Embora não haja evidências<sup>27</sup>, há possibilidade de a lavagem gástrica

acelerar o esvaziamento gástrico para o intestino delgado, principalmente quando se administram grandes volumes por instilação, aumentando o risco de absorção intestinal<sup>14,20</sup>. A lavagem deve ser continuada até se obter um retorno claro do volume instilado<sup>14,20</sup>.

### **Carvão ativado em dose única**

O carvão ativado tem sido usado no tratamento das exposições tóxicas por ingestão há mais de 100 anos e continua sendo amplamente empregado<sup>1-3,15,21,23,28</sup> (Tabela 4).

O carvão ativado para uso humano é uma forma altamente porosa de carvão, com uma área de superfície de 950-2.000 m<sup>2</sup>/g, capaz de adsorver uma grande quantidade de produtos tóxicos, tendo alta afinidade por compostos com peso molecular entre 10-100 Da<sup>1-3,15,21,23</sup>. No Brasil, existe apenas a apresentação em pó. Algumas apresentações consistem de formulações aquosas, contendo preservativos, sorbitol, bicarbonato de sódio ou povidona, que podem causar complicações ou alterar a sua eficácia. Também há apresentações em tabletes ou cápsulas, cuja eficácia é inferior ao carvão em pó dissolvido em água<sup>15,21</sup>.

Baseado em estudos com voluntários humanos, a eficácia do carvão ativado também diminui com o tempo, sendo mais eficaz quando administrado dentro de 1 hora da ingestão<sup>15,21,23</sup>. Embora existam recomendações empíricas para o uso de carvão ativado várias horas decorridas da ingestão de substâncias com atividade anticolinérgica, que podem ocasionar retardo do esvaziamento gástrico, são necessários estudos controlados adicionais para validar esse procedimento<sup>29</sup>. A administração de carvão ativado em dose única pode ser considerada quando da ingestão de doses potencialmente tóxicas e de substâncias comprovadamente adsorvidas pelo carvão ativado, não havendo evidências de que melhore o prognóstico dos pacientes intoxicados<sup>15,21,23</sup>. Seger, no entanto, considera que os critérios para indicação de carvão ativado em dose única devem ser mais rígidos, sugerindo sua administração apenas em intoxicações graves, uma vez que a relação risco-benefício não está bem estabelecida<sup>28</sup>. O carvão ativado em dose única somente deve ser utilizado com as vias aéreas intactas; caso haja depressão neurológica ou respiratória, as vias aéreas devem ser protegidas antes da administração do carvão ativado<sup>15,21,23,28</sup>. O carvão ativado é ineficaz nas exposições a álcoois, sais de ferro e lítio e contra-indicado nas exposições a hidrocarbonetos, óleos essenciais, hipoclorito de sódio e cáusticos<sup>15,21</sup>.

As doses tradicionalmente recomendadas, de acordo com a idade, são: < 1 ano, 1 g/kg; 1-12 anos, 25-50 g; adolescentes e adultos, 25-100 g, não sendo indicada a associação com laxantes<sup>15,21</sup>. Como o carvão é apresentado em pó, recomenda-se a diluição em água em uma solução na concentração de 10-20%. Em crianças, a aceitação por via oral nem sempre é eficaz, podendo ocorrer baixa aceitação, sendo freqüentemente indicada a administração por instilação através de uma sonda nasogástrica<sup>15,21,23,28,30-32</sup>. Como complicações, são relatados vômitos, diretamente causados pelo carvão ativado, ou associ-

ados ao uso prévio de xarope de ipeca ou sorbitol<sup>15,21,23,28,30-32</sup>. Há descrição de casos com pneumonia aspirativa, bem como obstrução traqueal, injúria pulmonar grave e efusão pleural por administração direta do carvão na árvore respiratória<sup>28</sup>. Também há um relato de perfuração gástrica pela sondagem, com instilação de carvão ativado no peritônio, evoluindo para peritonite purulenta<sup>28</sup>. Não há relatos de obstipação ou obstrução intestinal com dose isolada de carvão ativado<sup>15,21</sup>. Pode ocorrer abrasão corneal transitória por contato direto<sup>15,21,28</sup>.

Embora possa ser atraente armazenar o carvão ativado em casa, para ser administrado em uma situação de emergência, ao invés do xarope de ipeca, ainda há poucas evidências quanto à segurança e ao real benefício desse procedimento em pediatria<sup>12,15,21,23,28,31-32</sup>. Ademais, há importante potencial de falha na administração, por não aceitação da dose terapêutica, mesmo quando associado a refrigerantes<sup>31-32</sup>.

### **Catárticos**

Os principais catárticos empregados em pacientes intoxicados são os salinos (citrato ou sulfato de magnésio) e os à base de sorbitol<sup>3,16,23,33</sup>. Em outras apresentações no exterior, o sorbitol é adicionado ao carvão ativado, podendo melhorar a sua palatabilidade<sup>16,33</sup>. Argumenta-se que o emprego dessas substâncias causa aumento de conteúdo intraluminal por retenção osmótica de líquidos, com conseqüente aceleração do trânsito intestinal, diminuindo o tempo de exposição ao agente tóxico ou ao complexo agente tóxico-carvão ativado<sup>16,33</sup>. Todavia, não há estudos consistentes que suportem a sua administração isoladamente ou em doses múltiplas, não havendo evidências que os catárticos, associados ou não ao carvão ativado, diminuam a biodisponibilidade dos agentes tóxicos ou melhorem a evolução de pacientes intoxicados, sendo que o seu uso não é endossado pela AACT e pela EAPCCT<sup>16</sup>.

Caso se opte pela administração dos catárticos, eventualmente quando da administração de doses seriadas de carvão ativado, deve-se restringir a uma única dose, a fim de minimizar os efeitos adversos dos catárticos. As doses isoladas para crianças que têm sido utilizadas são: 250 mg/kg de sulfato de magnésio (máximo de 30 g); 4,3 ml/kg de sorbitol a 35% (ou 0,5-2 g/kg, no máximo de 50 g); 4 ml/kg de citrato de magnésio a 10% (máximo de 250 ml); com uso muito cauteloso nos lactentes com menos de 1 ano<sup>16,33</sup>. Em estudo controlado em uma série de crianças com menos de 5 anos de idade, constatou-se que o sorbitol foi o mais efetivo dos catárticos, em comparação aos citrato e sulfato de magnésio, todos associados à dose única de carvão ativado<sup>33</sup>. Seu uso é contra-indicado em pacientes com: íleo paralítico; semi-oclusão ou obstrução intestinal; hipovolemia ou distúrbios eletrolíticos; insuficiência renal (catárticos contendo magnésio); ou após ingestão de cáusticos<sup>3,16,23</sup>. Foram relatadas, como complicações de doses isoladas de catárticos: náuseas, cólicas, vômitos e hipotensão arterial transitória; de dose múltiplas ou excessivas: desidratação, hipernatremia (catárticos contendo Na<sup>++</sup>) e hipermagnesemia (catárticos contendo Mg<sup>++</sup>)<sup>16,23,33</sup>.

**Irrigação intestinal**

A irrigação intestinal consiste na tentativa de diminuir a exposição e absorção de determinados agentes tóxicos pela administração enteral, por tubagem nasogástrica, de grandes volumes e em curto espaço de tempo, de uma solução osmoticamente balanceada de polietilenoglicol<sup>3,17,19,23</sup>. A solução de polietilenoglicol não é absorvida e tem sido amplamente utilizada em outras situações (por exemplo, "preparo" do cólon para cirurgia ou colonoscopia), em crianças e adultos, sendo seu uso seguro<sup>17,19,23</sup>.

Embora alguns estudos com voluntários mostrem diminuição significativa na biodisponibilidade de algumas

drogas, não há ensaios clínicos ou evidências conclusivas de que a irrigação intestinal melhore a evolução de pacientes intoxicados<sup>17,19,23</sup>. Todavia, tal procedimento deve ser considerado na ingestão de doses potencialmente tóxicas de: substâncias de liberação lenta, sustentada ou entérica (principalmente se admitidos mais de 2 horas após a ingestão); sais de ferro; "envelopes" de drogas ilícitas (*body packers*)<sup>17,19,23</sup>. A irrigação intestinal é contra-indicada em pacientes com obstrução e/ou perfuração intestinal, íleo paralítico, hemorragia gastrointestinal, emese protraída ou instabilidade hemodinâmica<sup>17,19</sup>. Somente deve ser utilizada com as vias aéreas intactas; caso haja depressão neurológica ou respiratória, as vias

**Tabela 3** - Principais toxídromes, manifestações clínicas e agentes envolvidos

<b>Síndromes</b>	<b>Manifestações clínicas/ alterações laboratoriais</b>	<b>Agentes</b>
Depressão neurológica	Desde sonolência até coma	Benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital, opióides, derivados da imidazolina (descongestionantes tópicos), clonidina, antagonistas H1 da histamina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da acetilcolinesterase (principalmente organofosforados), salicilatos, álcoois (etanol, metanol, etilenoglicol ou isopropanol), monóxido de carbono
Anticolinérgica	Agitação psicomotora e/ou sonolência, alucinações visuais, mucosas secas, rubor cutâneo, midríase, retenção urinária, hipertermia	Antagonistas H1 da histamina, atropina, escopolamina (hioscina), fenotiazínicos, antidepressivos tricíclicos, vegetais beladonados (por exemplo, "saia branca")
Liberação extrapiramidal (distonía aguda)	Hipertonia, espasmos musculares, sinal da roda denteada, catatonía, acatisia, crises oculóginas, opistótono, mímica facial pobre, choro monótono	Bloqueadores dopaminérgicos D2 (domperidona), metoclopramida, butirofenonas (haloperidol), fenotiazínicos
Ataxia		Hidantoína, piperazina, carbamazepina, antagonistas H1 da histamina, monóxido de carbono, álcoois, benzodiazepínicos
Convulsiva		Teofilina, cocaína, anfetaminas, <i>ecstasy</i> , cafeína, carbamazepina, isoniazida, antidepressivos tricíclicos, monóxido de carbono, salicilatos, organoclorados
Aumento da atividade simpática	Taquicardia, hipertensão arterial, rubor cutâneo, hipertermia	Teofilina, cocaína, anfetaminas, <i>ecstasy</i> , descongestionantes sistêmicos
Aumento da atividade parassimpática	Bradycardia, sudorese, fraqueza muscular, fasciculações musculares, sialorréia, broncorréia, sibilos, miose, diarreia, diminuição da atividade da acetilcolinesterase	Inibidores da acetilcolinesterase (inseticidas organofosforados e carbamatos, prostigmina)
Rabdomiólise	Mialgia generalizada, urina escura (mioglobulinúria), insuficiência renal aguda, aumento da creatinoquinase total sérica	Cocaína, anfetaminas, <i>ecstasy</i> (hipertermia maligna)
Choque		Arsênico, sais de ferro
Hiperêmese		Aspirina, teofilina, cáusticos, sais de ferro
Metemoglobinemia	Cianose, taquicardia, astenia, irritabilidade, dificuldade respiratória, depressão neurológica, convulsões	Sulfonas, anilina e derivados, sulfonamidas, nitratos e nitritos, cloratos, quinonas, metoclopramida, fenazopiridina, anestésicos locais, azul de metileno

aéreas devem ser protegidas antes do início do procedimento. A administração simultânea da irrigação intestinal e do carvão ativado pode alterar a capacidade de adsorção do carvão ativado<sup>17,19</sup>.

Tendo em vista que devem ser oferecidos grandes volumes de solução de polietilenoglicol, esta deve ser administrada preferencialmente por tubagem nasogástrica<sup>17,19</sup>. Deve-se continuar a infusão até a eliminação de um efluente claro pelo reto, o que pode levar horas<sup>17,19</sup>. Todavia, isso não afasta a possibilidade de que todo o intestino tenha sido "limpo", a não ser que o tóxico seja radiopaco e possa ser quantificado<sup>23</sup>. Embora não existam avaliações de dose-resposta, as doses recomendadas para crianças, de acordo com a idade, são: 9 meses-6 anos, 500 ml/hora; 6-12 anos, 1.000 ml/hora; adolescentes e adultos, 1.500-2.000 ml/hora<sup>17,19</sup>. Náuseas, cólicas e vômitos podem complicar o seu uso, fora o risco de aspiração pulmonar em pacientes sem proteção das vias aéreas<sup>17,19</sup>.

### **Aumento da eliminação**

#### *Carvão ativado em doses múltiplas*

A administração de doses múltiplas de carvão ativado parte do pressuposto de que a administração de doses repetidas de carvão ativado pode aumentar a eliminação gastrointestinal de drogas que estejam presentes na circulação sistêmica em níveis tóxicos e que apresentem meia-vida prolongada, baixo volume de distribuição, secreção enterogástrica, enteroentérica ou circulação enteroepática<sup>23,34</sup>. Todavia, ainda não há estudos clínicos controlados em pacientes intoxicados que demonstrem diminuição da morbidade e mortalidade com esse procedimento, incluindo a definição das melhores doses e intervalos de administração<sup>23,34</sup>.

Baseado em estudos clínicos e experimentais, o tratamento com doses múltiplas de carvão ativado deve ser considerado nas ingestões de altas doses de dapsona, carbamazepina, fenobarbital, teofilina ou quinina, que podem implicar em risco de vida<sup>23,34</sup>. Estudos com voluntários sugerem que doses múltiplas de carvão ativado podem aumentar a eliminação de amitriptilina, dextropropoxifeno, fenitoína, digoxina, digitoxina, piroxicam, nadolol, sotalol e fenilbutazona<sup>34</sup>. O uso desse procedimento na exposição a salicilatos é controverso, sendo questionada a sua recomendação<sup>34</sup>. As doses recomendadas (0,25-1 g/kg/dose; 25-50 g para adolescentes e adultos) e os intervalos de administração (em geral, a cada 2-4 horas) são muito variáveis, freqüentemente sendo necessário a instilação através de tubagem nasogástrica<sup>34</sup>. Seu uso é contraindicado em pacientes com íleo paralítico, semi-oclusão ou obstrução intestinal, ou com depressão neurológica sem proteção das vias aéreas<sup>34</sup>. Como principais complicações, ocorrendo muitas vezes em pacientes para os quais não havia nenhuma indicação desse procedimento, há relatos de aspiração pulmonar (mesmo nas primeiras doses), hipernatremia ou hipermagnesemia (uso inadequado de doses repetidas de catárticos), abrasão de córnea, obstrução intestinal e apendicite aguda<sup>23,34-37</sup>.

#### *Diurese alcalina*

A alcalinização urinária consiste na tentativa de aumentar a eliminação de determinados agentes tóxicos pela administração intravenosa de bicarbonato de sódio com o objetivo de se alcançar um pH urinário  $\geq 7,5$  (7,5-8,5)<sup>4,23,38</sup>. Considerando que as membranas celulares são mais permeáveis a substâncias lipossolúveis e não-ionizadas, a taxa de reabsorção de uma droga da luz tubular renal para a circulação sangüínea deve estar aumentada se a droga estiver não-ionizada, e diminuída, caso ela esteja ionizada<sup>4,23,38</sup>. Como a ionização de um ácido fraco aumenta em pH alcalino, a manipulação do pH urinário poderia, potencialmente, favorecer um aumento de excreção renal de uma droga com essas características<sup>4,23,38</sup>.

A alcalinização urinária aumenta, por exemplo, a taxa de eliminação de salicilatos, fenobarbital, clorpropamida e metotrexate<sup>38</sup>, devendo ser considerada no tratamento das intoxicações moderadas por salicilatos, quando não há necessidade de hemodiálise<sup>23,38</sup>. Nas intoxicações por fenobarbital, o tratamento com doses múltiplas de carvão ativado é superior à alcalinização urinária<sup>38</sup>. Embora a alcalinização urinária possa aumentar a excreção de clorpropamida, podendo ser útil no tratamento dessas intoxicações, o essencial é o rigoroso controle da glicemia<sup>38</sup>. A complicação mais comum da alcalinização urinária é a hipocalemia, que pode ser contornada com a reposição intravenosa de potássio. Pode ocorrer tetania em função da alcalemia, sendo rara a hipocalcemia<sup>38</sup>.

#### *Diálise, hemoperfusão e hemofiltração*

Procedimentos invasivos para aumentar a eliminação extracorpórea de drogas, como hemodiálise, hemoperfusão e hemofiltração, são eventualmente empregados em algumas intoxicações graves (vide Tabela 4), com eficácia questionável. De maneira geral, estima-se que uma eliminação extracorpórea é eficaz se aumentar o *clearance* corporal total em 30% ou mais<sup>4,9</sup>.

Para que os procedimentos dialíticos sejam eficientes, o agente tóxico deve ter um baixo peso molecular, ser altamente hidrossolúvel, ter baixo volume de distribuição (< 2 l/kg) e baixa ligação protéica. A diálise pode ser útil nas intoxicações graves por salicilatos; de metanol e etilenoglicol, quando não é disponível o fomepizol; vancomicina e lítio<sup>4,9,39</sup>. Tanto a hemoperfusão quanto a hemofiltração são empregadas em casos excepcionais, sendo que ambas apresentam alto custo. A hemoperfusão teria melhor indicação, hipoteticamente, nas situações em que o agente tóxico é pouco hidrossolúvel e com alta afinidade pelos adsorventes empregados, bem como quando a hemofiltração possa remover agentes tóxicos com alto peso molecular<sup>4,9</sup>.

### **Antídotos**

São poucos os antídotos e antagonistas disponíveis, seguros e eficazes, indicados no tratamento das intoxicações<sup>1,4,9</sup>. O consumo e a experiência no uso desses medicamentos apresentam ampla variação regional. No Reino Unido e nos EUA, a freqüência de uso de

N-acetilcisteína é elevada, tendo em vista o alto número de intoxicações por acetaminofeno<sup>1,4,9</sup>. O mesmo acontece nos EUA em relação ao naloxone, devido ao uso de drogas ilícitas como a heroína e no tratamento das exposições tóxicas por clonidina<sup>1,4,9</sup>. No Brasil, considerando a alta frequência de exposições a pesticidas organofosforados e carbamatos, incluindo o "chumbinho" (aldicarb), há elevado uso de atropina. Na Tabela 5, constam os principais antídotos/antagonistas e suas indicações de uso, e, na Tabela 4, a frequência com que foram utilizados nos EUA em 2003, de acordo com os dados da AAPCC-TESS. Excluindo a atropina e as oximas, os principais e mais novos antídotos são comentados a seguir.

#### Naloxone

Opióides são drogas primariamente prescritas para a terapêutica da dor e tosse. São classificadas em naturais (morfina, codeína), semi-sintéticas (heroína, hidromorfina, oximorfina) e sintéticas (meperidina, metadona, paregórico, difenoxilato, fentanil, propoxifeno)<sup>40</sup>. Todas as três classes de opióides são agonistas para seus receptores específicos. A intoxicação manifesta-se com os sinais de diminuição do nível de consciência, miose e hipoventilação<sup>40</sup>. Hipotermia e bradicardia podem estar presentes em crianças muito jovens<sup>40</sup>. Os testes toxicológicos na urina, além de apresentarem resultados falso-positivos e falso-negativos, são apenas qualitativos<sup>40</sup>. Naloxone é um antagonista competitivo dos opióides pelo seu receptor e vem sendo usado como arma diagnóstica e terapêutica no coma induzido por opióides<sup>40</sup>. Sua ação é rápida e pode ser fundamental no diagnóstico diferencial do coma, evitando exames desnecessários, como punção lombar, tomografia computadorizada de crânio, ou mesmo procedimentos invasivos, como a intubação endotraqueal<sup>40</sup>. A AAP recomenda uma dose inicial de 0,1 mg/kg por via intravenosa para crianças até 5 anos<sup>41</sup>. Em crianças maiores, uma dose mínima de 2 mg é recomendada, podendo ser repetida após 3 minutos, até o máximo de 10 mg<sup>40-41</sup>. Se, após o uso dessa dose, não houver resposta, o diagnóstico de intoxicação por opióide deve ser revisto<sup>40-41</sup>.

A clonidina é uma droga  $\alpha_2$ -agonista, derivada de imidazolina, usada como anti-hipertensivo de ação central<sup>42</sup>. Por ser opióide-símile, a clonidina tem sido indicada no tratamento de pacientes dependentes de drogas opióides<sup>42-43</sup>. Dados da AAPCC-TESS (1993-1999) apontam para um aumento significativo da exposição à clonidina em crianças, relacionado ao aumento de prescrições com esses medicamentos para o tratamento de déficits de atenção e problemas de hiperatividade<sup>42</sup>. A intoxicação pela clonidina ocasiona manifestações clínicas similares às produzidas por descongestionantes tópicos contendo derivados imidazolinicos<sup>44</sup>, com início rápido de ação, 30 a 60 minutos após a exposição<sup>9,42</sup>. Manifestações clínicas comuns na criança incluem depressão neurológica, hipotermia, bradicardia, miose e depressão respiratória, aparecendo, no caso da clonidina, quando a dose ingerida é maior de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>9</sup>. O tratamento é de suporte<sup>9,42,44</sup>. O naloxone tem sido empiricamente empregado, não havendo estudos controlados que apoiem o seu uso<sup>9,42-43</sup>.

**Tabela 4** - Frequência dos principais tratamentos efetuados nas exposições tóxicas. Dados da AAPCC-TESS (EUA, 2003)

Tratamento efetuado em 2.395.582 exposições tóxicas	n
Descontaminação gastrointestinal	
• Carvão ativado em dose única	134.619
• Catárticos	48.839
• Lavagem gástrica	20.327
• Xarope de ipeca	9.284
• Irrigação intestinal	2.798
Medidas para aumentar a eliminação	
• Alcalinização	7.875
• Carvão ativado em doses múltiplas	5.793
• Hemodiálise	1.509
• Hemoperfusão	27
Antídotos e antagonistas	
• N-acetilcisteína (via oral)	14.710
• Naloxone	11.452
• Flumazenil	2.074
• N-acetilcisteína (via intravenosa)	1.886
• Atropina	926
• Fomepizol	830
• Glucagon	640
• Fitonadiona (vitamina K)	559
• Fragmento Fab antidigoxina	446
• Etanol	426
• Oxigênio hiperbárico	385
• Piridoxina	341
• Azul de metileno	130
• Octreotida	130
• Pralidoxima	117
• Deferoxamina	91
• Dimercaprol (BAL)	84
• EDTA	81
• Tiosulfato de sódio	57
• Nitrito de sódio	34
• Nitrito de amilo	12

AAPCC-TESS = Associação Americana dos Centros de Controle de Intoxicação e Sistema de Vigilância de Exposições Tóxicas.

#### Flumazenil

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais prescritas no mundo e constituem a primeira causa de exposições tóxicas a medicamentos em nosso meio<sup>40,45-47</sup>. No entanto, as intoxicações por benzodiazepínicos excepcionalmente têm evolução letal<sup>40,45-47</sup>. Exercem ação sobre o sistema nervoso central através da ligação aos receptores benzodiazepínicos no complexo do receptor dos canais de cloro do ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>40,45-47</sup>. As principais manifestações da intoxicação por benzodiazepínicos são a depressão neurológica, da resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub> e diminuição da frequência respiratória<sup>40,45-47</sup>. Os testes de detecção da droga na urina exibem comumente resultados falso-negativos, afora o tempo e custo para a sua realização<sup>40,45-47</sup>. Flumazenil é um antagonista dos receptores benzodiazepínicos. Em ensaios clínicos controlados, tem se mostrado uma droga eficaz e relativamente segura em pacientes com depressão neurológica por intoxicação



**Tabela 5 - Principais agentes tóxicos e seus respectivos antídotos/antagonistas**

<b>Agente tóxico</b>	<b>Antídotos/antagonistas</b>
Acetaminofeno	N-acetilcisteína
Opióides	Naloxone
Benzodiazepínicos	Flumazenil
Inibidores da acetilcolinesterase (organofosforados e carbamatos)	Atropina
Organofosforados	Oximas (pralidoxima, obidoxima*)
Metemoglobinizantes	Azul de metileno
Sais de ferro	Deferoxamina
Isoniazida	Piridoxina
Digoxina	Ac antidigoxina (Fab)*
Hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias)	Octreotida
Beta-bloqueadores	Glucagon
Metoclopramida, haloperidol (distonia aguda)	Difenidramina, biperideno
Monóxido de carbono	O <sub>2</sub> a 100%, 1-3 atm
Tiroxina	Propranolol
Metanol/etilenoglicol	Etanol/fomepizol*
Warfarin, dicumarínicos	Vitamina K (fitonadiona)
Antidepressivos tricíclicos	Bicarbonato de sódio
Chumbo	DMSA*/EDTA/BAL
Arsênico	BAL/Penicilamina
Mercúrio	BAL/Penicilamina/DMSA*
Cianeto	Nitrito de amila* + nitrito de sódio + tiosulfato de sódio/ Kelocyanor*/ Hidroxicobalamina*

\* Não disponíveis no Brasil.

exclusiva por benzodiazepínicos<sup>40,45-47</sup>. Seus efeitos colaterais mais importantes incluem agitação, náuseas, vômitos, irritabilidade e ressedação. Os efeitos adversos da droga têm motivado o questionamento por alguns autores do uso empírico dessa medicação no paciente comatoso<sup>46,47</sup>. Há vários relatos de convulsões, incluindo estado de mal convulsivo e arritmias cardíacas após o uso de flumazenil, a maioria em pacientes que fizeram uso de drogas pró-convulsivantes, como os antidepressivos tricíclicos. Em vista disso, é essencial uma história clínica detalhada antes da sua administração<sup>46,47</sup>. Flumazenil é formalmente contra-indicado em pacientes em uso crônico de benzodiazepínicos, que apresentem história de convulsões (mesmo febris) ou mioclonias e naqueles em que há suspeita ou confirmação da ingestão de outras drogas que possam baixar o limiar para convulsão (antidepressivos tricíclicos, lítio, cocaína, metilxantinas, isoniazida, propoxifeno, inibidores da monoamino-oxidase)<sup>46,47</sup>. Tem sido proposta a realização de eletrocardiograma antes da administração de flumazenil, com o objetivo de detectar possíveis anormalidades encontradas comumente na intoxicação por antidepressivos tricíclicos, como taquicardia sinusal e prolongamento do intervalo QRS<sup>46,47</sup>. A dose inicial de flumazenil é de 0,02 mg/kg (máximo de 0,2 mg/dose), podendo ser repetida a cada minuto, com doses subseqüentes de 0,02 mg/kg (máximo de 0,3-0,5 mg/dose) até a dose total máxima de 3 mg. A duração da ação da droga é fugaz, variando de 20 a 40 minutos<sup>40,45-47</sup>.

#### *N-acetilcisteína*

A N-acetilcisteína é o antídoto empregado nas intoxicações por acetaminofeno (paracetamol). O acetaminofeno é quase que exclusivamente metabolizado no fígado, com mais de 90% sendo convertido a conjugados não tóxicos glucorinados e sulfatados<sup>9,48-51</sup>. Menos de 5% é excretado inalterado pela urina, e os outros 5% são metabolizados por várias enzimas do citocromo P450, convertidos em um metabólito tóxico altamente reativo, N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQUI)<sup>9,48-51</sup>. Em doses tóxicas (> 200 mg/kg para crianças)<sup>49-50</sup>, há uma formação excessiva de NAPQUI, depletando os estoques hepáticos de glutation<sup>9,49-51</sup>. Aceita-se que o NAPQUI determina lesão hepática quando os estoques hepáticos de glutation caem abaixo de 30% do normal<sup>49</sup>. Os achados clínicos de hepatotoxicidade iniciam-se entre 24-48 da ingestão, com dor no hipocôndrio direito, fraqueza, icterícia e aumento dos níveis de enzimas (AST e ALT) e bilirrubinas. Entre 72-96 horas da ingestão, a hepatotoxicidade atinge o seu pico, podendo evoluir para falência hepática e renal, eventualmente necessitando de transplante hepático de urgência. Nos pacientes que se recuperam, a função hepática retorna aos valores normais dentro de 4 semanas<sup>49</sup>. Crianças apresentam menor toxicidade hepática que adultos, talvez pela presença de maior quantidade de glutation no fígado<sup>50-51</sup>. A N-acetilcisteína aumenta a síntese de glutation, pode substituir o glutation na destoxificação do NAPQUI e pode suprir um substrato para sulfatação do acetaminofeno, aumentando a geração

de metabólitos não-tóxicos<sup>49</sup>. A necessidade do emprego desse antídoto deve ser considerada quando da ingestão de doses tóxicas, acrescida da interpretação do nível sérico de acetaminofeno, obtido entre 4 e 24 horas da ingestão, usando o nomograma de Rumack-Matthew<sup>9-49</sup>. A dose recomendada é de 140 mg/kg (ataque), seguida de 70 mg/kg a cada 4 horas, em um total de 18 doses, diluída a 5% e por via oral<sup>9-49</sup>. Embora sejam raros os casos de exposição grave ao acetaminofeno no Brasil, há um grande potencial de aumento dessas exposições, considerando o aumento do consumo dessa droga após a epidemia nacional do dengue.

#### *Azul de metileno*

O tratamento usualmente recomendado para pacientes com níveis de metemoglobina superior a 30-40% da hemoglobina consiste na administração intravenosa do azul de metileno (concentração de 1-2%, na dose de 1-2 mg/kg)<sup>52</sup>. O azul de metileno, via NADPH-metemoglobina redutase eritrocitária, é convertido em azul de leucometileno, o qual, por sua vez, reduz a metemoglobina à hemoglobina. Uma vez que o efeito do azul de metileno é relativamente breve e a meia-vida da dapsona prolongada, não é infreqüente a observação de recorrência da metemoglobinemia nesse tipo de exposição, sendo eventualmente necessária a aplicação de doses adicionais de azul de metileno<sup>52</sup>. Todavia, doses de azul de metileno acima de 7 mg/kg podem agravar a metemoglobinemia e hemólise, em razão de seu efeito oxidante. Estudo de uma série de crianças com metemoglobinemia importante (níveis acima de 20%) por exposição à dapsona sugere que a administração de doses múltiplas de carvão ativado diminui a necessidade da administração de doses repetidas de azul de metileno e suas complicações<sup>52</sup>.

#### *Fomepizol*

O fomepizol é um antagonista competitivo da desidrogenase láctica, indicado nas intoxicações agudas por metanol ou etilenoglicol, que cursam com alta morbidade e alta letalidade<sup>3,9,23</sup>. O tratamento tradicional dessas intoxicações consiste na administração de altas doses de etanol, a fim de se obter uma concentração sérica próxima a 100 mg/dl (níveis de embriaguez)<sup>3,9,23</sup>. O etanol tem maior afinidade pela desidrogenase láctica que o metanol ou o etilenoglicol, impedindo a formação de metabólitos altamente tóxicos, formaldeído e ácido fórmico no caso do metanol; glicolaldeído, ácidos glicólico e oxálico, no caso do etilenoglicol<sup>3,9,23</sup>. Uma vez que esse procedimento prolonga a meia-vida desses álcoois, está indicada a hemodiálise, sendo necessário elevar as doses de etanol para manutenção dos níveis de inibição enzimática, uma vez que o etanol também é dialisável (baixo Vd, < 2 l/kg). Embora o tratamento com fomepizol seja muito dispendioso, a manipulação desses casos é mais simples e menos invasiva, diminuindo a necessidade de diálise, complicações associadas, como a hipoglicemia desencadeada pelo etanol, bem como o tempo de tratamento e de internação. A dose de ataque é de 15 mg/kg, seguida por quatro doses de 10 mg/kg a cada 12 horas e, então, 15 mg/kg a cada 12 horas, sempre por via

intravenosa, em infusão de 30 minutos. Está indicado quando a concentração sérica de etilenoglicol ou metanol exceder 20 mg/dl<sup>3,9,23</sup>.

#### *Octreotida*

Sulfoniluréias são comumente utilizadas em pacientes com diabetes melito não insulino-dependente e têm seu efeito pelo aumento da quantidade de ATP intracelular e da sensibilidade do receptor de insulina<sup>3,9</sup>. As sulfoniluréias mais comumente prescritas são a gliburida, a glipizida e a clorpropamida. Além dos sintomas clássicos de hipoglicemia, a ingestão pode acarretar graves complicações, como estado de mal convulsivo e colapso cardiovascular. A monitorização dos níveis glicêmicos deve ser realizada por 24 horas após a ingestão, mesmo nos pacientes assintomáticos<sup>3,9</sup>. A administração de octreotida deve ser considerada quando não há resposta ao uso de glicose (após infusão de 1 g/kg) e à ingestão de alimentos calóricos<sup>3,9</sup>. A octreotida, um análogo da somatostatina, suprime a liberação de insulina pela ligação ao receptor de somatostatina, que bloqueia o canal de cálcio. O bloqueio desse canal reduz a secreção de insulina. Pode ser fornecida por via subcutânea ou intravenosa<sup>3,9</sup>. A dose habitual é de 50 µg por via subcutânea a cada 8 a 12 horas. A dose e o intervalo entre as doses variam de acordo com a quantidade de sulfoniluréia ingerida. O anti-hipertensivo diazóxido também inibe a secreção de insulina, podendo ser usado como um antídoto eficaz nas ingestões acidentais de sulfoniluréias. Entretanto, a preocupação com a hipotensão limita seu uso em pacientes pediátricos<sup>3,9</sup>.

#### **Considerações finais**

O principal "tratamento" das exposições tóxicas é a prevenção. Criar um ambiente seguro para o desenvolvimento das crianças é essencial. Em vista dos dados apresentados, é imperioso que uma lei sobre obrigatoriedade das embalagens de segurança seja aprovada em nosso país. Compra-se soda cáustica livremente nos supermercados, armazenada em simples sacos plásticos. Verificamos, regularmente, exposições graves a esses produtos, de uso questionável. Embora sejam exposições de baixa letalidade, são de alta morbidade e grande índice de seqüelas. Compram-se medicamentos no balcão da farmácia, sem receita médica, como descongestionantes tópicos nasais contendo nafazolina, que têm uso questionável e não são seguros em crianças abaixo de 6 anos, com concentrações totalmente inadequadas para o uso pediátrico.

Embora a maioria das exposições tóxicas em crianças seja acidental e de baixa gravidade, procedimentos iatrogênicos, principalmente de descontaminação gastrointestinal, continuam sendo realizados. É essencial que os cursos de graduação em Medicina e os programas de residência médica em pediatria melhorem o seu conteúdo sobre essa temática. É fundamental que os pediatras eduquem sua clientela quanto às medidas básicas de prevenção, abolindo o uso de emetizantes no domicílio, e que tenham sempre disponível o número do telefone do centro de controle de

intoxicações para consulta a qualquer hora, orientando que façam o mesmo àqueles que cuidam de crianças. Por fim, é necessário o investimento de recursos pelas autoridades em saúde nos centros de controle de intoxicação no Brasil, visando qualidade, qualificação e aumento da capacidade de atendimento. A relação custo-benefício para toda a sociedade já está mais do que demonstrada.

### Referências

- Watson W, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Youniss J, Reid N, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2004;22:335-404.
- Liebelt EL, DeAngelis CD. Evolving trends and treatment advances in pediatric poisoning. *JAMA.* 1999;282:1113-15.
- Tenenbein M. Recent advances in pediatric toxicology. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:1179-88.
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 1: general management. *Arch Dis Child.* 2002;87:392-6.
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 2: painkillers. *Arch Dis Child.* 2002;87:397-9.
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 3: common medicines. *Arch Dis Child.* 2002;87:400-2.
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 4: household products, plants, and mushrooms. *Arch Dis Child.* 2002;87:403-6.
- Riordan M, Rylance G, Berry K. Poisoning in children 5: rare and dangerous poisons. *Arch Dis Child.* 2002;87:407-10.
- Abbruzzi G, Stork CM. Pediatric toxicologic concerns. *Emerg Med Clin North Am.* 2002;20:223-47.
- Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – SINITOX. Casos Registrados de Intoxicação Humana e Envenenamento. Brasil, 2002. [www.fiocruz.br/sinitox/2002/brasil2002.htm](http://www.fiocruz.br/sinitox/2002/brasil2002.htm). Acesso: 14/09/2005.
- Rodgers GB. The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription of drugs. Two decades of experience. *JAMA.* 1996;275:1661-5.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Poison treatment in the home. *Pediatrics.* 2003;112:1182-5.
- Krenzelok EP, McGuigan M, Lheureux P. AACT/EAPCCT position statement: ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:699-709.
- Vale GA. AACT/EAPCCT position statement: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:711-19.
- Chyka PA, Seger D. AACT/EAPCCT position statement: single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:721-41.
- Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. AACT/EAPCCT position statement: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:743-52.
- Tenenbein M. AACT/EAPCCT position statement: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:743-52.
- Manoguerra AS, Krenzelok EP, McGuigan M, Lheureux P. AACT/EAPCCT position paper: ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:133-43.
- Lheureux P, Tenenbein M. AACT/EAPCCT position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:843-54.
- Kulig K, Vale JA. AACT/EAPCCT position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:933-43.
- Krenzelok EP, Vale JA, Chyka PA, Seger D. AACT/EAPCCT position paper: single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2005;43:61-87.
- Bond GR. Home syrup of ipecac use does not reduce emergency department use or improve outcome. *Pediatrics.* 2003;112:1061-4.
- Krenzelok EP. New developments in the therapy of intoxications. *Toxicol Letters.* 2002;127:299-305.
- Manoguerra AS, Coughlin DJ. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *Clin Toxicol.* 2005;43:1-10.
- Krenzelok EP. Ipecac syrup-induced emesis. No evidence of benefit. *Clin Toxicol.* 2005;43:11-12.
- Seger D. Parallax view. *Clin Toxicol.* 2005;43:13-15.
- Eddleston M, Juszczak E, Buckley N. Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med.* 2003;42:359-64.
- Seger D. Single-dose activated charcoal-backup and reassess. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:101-10.
- Sitar GR, Tenenbein M. Effect of anticholinergic drugs on the efficacy of activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:267-72.
- Spiller HA, Rodgers Jr GC. Evaluation of administration of activated charcoal in the home. 2001; 108 (6):E100. [www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/6/e100](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/6/e100).
- Scharman EJ, Cloonan HA, Durback-Morris LF. Home administration of charcoal: can mothers administer a therapeutic dose? *J Emerg Med.* 2001;21:357-61.
- Bond GR. Activated charcoal in the home: helpful and important or simply a distraction? *Pediatrics.* 2002;109:145-6.
- James LP, Nichols MH, King WD. A comparison of cathartics in pediatric ingestions. *Pediatrics.* 1995;96:235-8.
- AACT/EAPCCT position statement and practical guidelines on the use of multiple dose-activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:731-51.
- Tenenbein M. Multiple-dose activated charcoal: time for reappraisal II. *Ann Emerg Med.* 2003;42:597-8.
- Dorrington CL, Johnson DW, Brant R, et al. The frequency of complications associated with the use of multiple-dose activated charcoal. *Ann Emerg Med.* 2003;41:370-7.
- Eroglu A, Kucuktulu U, Ercyes N, Turgutalp H. Multiple dose-activated charcoal as a cause of acute appendicitis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:71-3.
- Proudfoot AT, Vale JA, Krenzelok EP. Position paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:1-26.
- Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol.* 1998;50:178-83.
- Perry HE, Shannon MW. Diagnosis and management of opioid and benzodiazepine – induced comatose overdose in children. *Curr Opin Pediatr.* 1996;8:243-7.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Naloxone dosage and route of administration for infants and children: addendum to emergency drug doses for infants and children. *Pediatrics.* 1990;86:483-4.
- Klein-Schwartz W. Trends and toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:392-5.
- Liebelt EL. The use of naloxone for resuscitation of non-opioid toxicity. Abstracts of the XXIII Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT); 2003 May 20-23; Roma - Italy: abstract n. 30.
- Bucaretti F, Dragosavac S, Vieira JR. Exposição aguda a derivados imidazolinicos em crianças. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:519-24.
- The flumazenil in benzodiazepine intoxication Multicenter Study Group: treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. *Clin Ther.* 1992;14:978-95.
- Geller E, Crome P, Challer MD, Marchant B. Risks and benefits of therapy with flumazenil (Lanexate) in mixed drug intoxications. *Eur Neurol.* 1991;31:241-50.
- Seger DL. Flumazenil – treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:209-16.
- Harrison PM, Keays R, Bray GP. Improved outcome of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet.* 1990;335:1572-3.
- Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:239-45.
- Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:145-8.
- Bond RG. Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:149-52.
- Bucaretti F, Miglioli L, Baracat EC, Madureira PR, De Capitani EM, Vieira JR. Exposição aguda à dapsona e metemoglobinemia em crianças: tratamento com doses múltiplas de carvão ativado. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76:290-4.

### Correspondência:

Fábio Bucaretti  
 Depto. de Pediatria e Centro de Controle de Intoxicações, FCM, HC-UNICAMP  
 Cx. P. 6111 CEP 13083-970 – Campinas, SP  
 Tel.: (19) 3788.8875 – Fax: (19) 3788.8873  
 E-mail: [bucaret@fcm.unicamp.br](mailto:bucaret@fcm.unicamp.br)