

Gilberto Teixeira Magalhães

Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em  
pediatria

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021



Gilberto Teixeira Magalhães

Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em  
pediatria

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2021

# Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em pediatria

---

Gilberto Teixeira Magalhães

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Professora Doutora Carla Moutinho

## **Sumário**

As intoxicações por medicamentos, de forma intencional ou não intencional, são um fator de mortalidade e morbidade entre as crianças, sendo necessário, muitas das vezes, a hospitalização.

A identificação do agente tóxico, através do conjunto de sinais e sintomas, bem como o historial de exposição, é fundamental para que seja iniciado o tratamento/descontaminação o mais rápido possível de modo a diminuir o tempo de internamento e complicações de saúde.

O tratamento da intoxicação é diferente mediante o composto em causa e passa pelo tratamento sintomático, medidas de descontaminação e aumento da eliminação do tóxico.

Esta dissertação tem como objetivo efetuar uma revisão narrativa dos fármacos, ou grupos farmacoterapêuticos mais relatados em casos de intoxicações na idade pediátrica, destacando-se, em cada caso, as novas abordagens terapêuticas, algumas das quais ainda se encontram em fase de desenvolvimento clínico.

**Palavras-chave:** intoxicação aguda, pediatria, tratamento, diagnóstico, analgésicos e antipiréticos, anti-histamínicos e descongestionantes, broncodilatadores, anticonvulsivantes.

**Abstract**

Drug poisoning, whether internationally or not internationally, is an important factor of mortality and morbidity among children, often requiring hospitalization.

The identification of the toxic agent, through the set of signs and symptoms, as well as the exposure history, is essential to start the treatment/decontamination, as soon as possible, in order to reduce hospitalization time and health complications.

The treatment of intoxication is different according the compound and involves symptomatic treatment, decontamination measures and increased elimination of the toxicant.

This dissertation aims to carry out a narrative review of the drugs, or pharmacotherapeutic groups most reported poisoning cases in pediatric age, highlighting, in each case, the new therapeutic approaches, some of which still in the clinical phases.

**Key-words:** acute intoxication, pediatric drugs, treatment, diagnosis, analgesics and antipyretics, antihistamines and decongestants, bronchodilators, anticonvulsants.

## **Agradecimentos**

A presente dissertação não seria possível sem a ajuda e o apoio de diversas pessoas que me acompanharam durante estes anos.

Agradeço o apoio e organização da minha orientadora, Professora Doutora Carla Moutinho que desde cedo me apontou a direção e objetivos traçados para este trabalho. A sua sempre rápida resposta e disponibilidade facilitaram em muito o meu trabalho.

A toda a minha família pelo apoio e motivação, mesmo nas alturas mais cansativas, em especial aos meus pais, avós e tio José.

Ao meu irmão que me acompanhou de perto nesta caminhada. Obrigado por ouvires os meus conselhos e por partilhares os teus comigo. Sabes que a tua ajuda foi fundamental.

A ti Diana por mais estes anos de esforço e sacrifício, mas que de certeza nos serão compensadores. Não embarcaria nesta aventura se não estivesses ao meu lado.

O meu **MUITO OBRIGADO** a todos vocês!!!!

## Índice

Índice de figuras .....	X
Índice de tabelas .....	XI
Abreviaturas.....	XII
I. Introdução.....	1
1. Materiais e Métodos .....	2
II. Atendimento inicial das intoxicações agudas.....	4
1. Avaliação inicial.....	4
2. Diagnóstico da intoxicação.....	5
i. História da exposição.....	5
ii. Exame físico .....	5
iii. Exames complementares.....	7
3. Tratamento.....	8
i. Descontaminação.....	8
a) Indução do vômito.....	9
b) Lavagem gástrica.....	9
c) Adsorção química.....	10
ii. Antídotos .....	12
iii. Aumento da taxa de excreção .....	12
III. Analgésicos e Antipiréticos .....	12

1. Paracetamol (acetaminofeno) .....	13
2. Ibuprofeno .....	20
3. Ácido acetilsalicílico .....	24
IV. Anti-histamínicos e descongestionantes .....	30
1. Anti-histamínicos H <sub>1</sub> (1 <sup>a</sup> e 2 <sup>a</sup> geração) .....	31
2. Descongestionantes simpaticomiméticos .....	36
3. Descongestionantes imidazólicos .....	39
V. Broncodilatadores .....	43
1. Agonistas β <sub>2</sub> -adrenérgicos .....	43
VI. Anticonvulsivantes .....	48
1. Carbamazepina .....	48
2. Ácido valproico .....	52
VII. Conclusão .....	57
VIII. Bibliografia .....	58

**Índice de figuras**

Figura 1: Exames complementares de diagnóstico toxicológico (adaptado de Zucoloto et al., 2017). ..... 8

Figura 2: Metabolização do acetaminofeno (adaptado de Barros and Stasi, 2012). ..... 14

Figura 3: Monograma de Rumack-Matthew (retirado de Saccomano, 2019). ..... 16

Figura 4: Mecanismo de ação da COX (retirado de Samuelsson, 2012). ..... 21

Figura 5: Metabolização do AAS (retirado de Nelson, 2019). ..... 26

Figura 6: Relação entre pH e clearance urinário do AAS (retirado de Proudfoot et al., 2003). ..... 28

Figura 7: Metabolização da carbamazepina (retirado de Djordjevic et al., 2017). ..... 49

## Índice de tabelas

Tabela 1: Principais síndromes tóxicas (adaptado de Rasimas and Sinclair, 2017).....	7
Tabela 2: Volume de xarope de ipecacuanha para diferentes faixas etárias (adaptado de Goodman et al., 2001). .....	9
Tabela 3: Volume de infusão/faixa etária de lavagem gástrica (adaptado de Zucoloto et al., 2017). .....	10
Tabela 4: Administração de carvão ativado por via oral (adaptado de Silberman et al., 2021). .....	11
Tabela 5: Dose referência de acetaminofeno (adaptado de Infarmed, 2020b). .....	14
Tabela 6: Fases da intoxicação por acetaminofeno (adaptado de Saccomano, 2019)....	15
Tabela 7: Benzodiazepinas usadas no tratamento de convulsões (adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). .....	23
Tabela 8: Propriedades farmacocinéticas anti-histamínicos H <sub>1</sub> (adaptado de Nelson, 2019). .....	33
Tabela 9: Duração de ação dos descongestionantes simpaticomiméticos (adaptado de Nelson, 2019). .....	37
Tabela 10: Funções dos recetores $\beta_2$ -adrenérgicos (adaptado de Williams and Rubin, 2018). .....	45
Tabela 11: Dose tóxica dos agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos (adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). .....	46
Tabela 12: Doseamento sérico de carbamazepina (adaptado de Acikgoz et al., 2016)..	50

## **Abreviaturas**

AAS - Ácido acetilsalicílico

ADME - Absorção, distribuição, metabolização, excreção

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

ALP - Fosfatase alcalina

ALT - Alanina aminotransferase

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

AST - Aspartato aminotransferase

ATP - Adenosina trifosfato

BHE - Barreira hematoencefálica

CK18 - Citoqueratina 18

CoA - Coenzima A

COX - Cicloxigenase

CPK - Creatinofosfoquinase

ECG - Eletrocardiograma

GABA - Ácido gama-aminobutírico, do inglês *gamma aminobutyric acid*

Gp-P - Glicoproteína P

GSH - Glutationa

IV - Intravenosa

JNK - Do inglês *c-jun N-terminal kinase*

LABA - Do inglês *Long-acting  $\beta$ -agonists*

MDA - Malondialdeído

miR-122 - microRNA-122

NAC - N-acetilcisteína

NanoMOF - Estruturas nanométricas metálico-orgânicas, do inglês *nano metal-organic frameworks*

NAPQI - N-acetil-*p*-benzoquinoneimina

PGE<sub>2</sub> - Prostaglandina E<sub>2</sub>

SABA - Do inglês *Short-acting  $\beta$ -agonist*

SNC - Sistema nervoso central

SOD - Superóxido dismutase

TC - Tomografia computadorizada

TGI - Trato gastrointestinal

TP - Tempo de protrombina

TXA<sub>2</sub> - Tromboxano A<sub>2</sub>

T<sub>1/2</sub> - Tempo de semivida

## I. Introdução

“Uma intoxicação corresponde a uma exposição indevida, ou em quantidade suficiente, por ingestão, inalação, injeção, contacto da pele ou ocular, a uma substância ou produto que pode provocar alterações no organismo ou mesmo levar à morte” (SNS, 2019). Pode ser definida como a manifestação do efeito tóxico e corresponde ao conjunto de sinais e sintomas que revelam o desequilíbrio produzido pela interação do agente tóxico com o organismo (WHO, 2015).

A intoxicação aguda é consequência da administração ou contacto com o tóxico de uma só vez ou por múltiplos contactos e os efeitos adversos surgem de imediato ou no decorrer de alguns dias (Goodman *et al.*, 2001; Zucoloto *et al.*, 2017).

A intoxicação aguda constitui um importante problema de saúde pública, particularmente na faixa etária pediátrica, sendo os medicamentos um dos principais agentes responsáveis, cerca de 47,9% dos casos (Lin *et al.*, 2011).

O conceito de idade pediátrica é algo que, até ao momento, não é consensual, não existindo uma norma global. “Uma criança é todo o ser humano menor de 18 anos, salvo se, nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo” (ONU, 2019). As mudanças no desenvolvimento em crianças podem afetar a disposição e os efeitos clínicos de um fármaco, não devendo por isso ser aplicada a escala linear de adulto ao peso da criança, pois pode potencialmente levar a uma sobredosagem (Verscheijden *et al.*, 2020).

Os fatores que influenciam as concentrações de fármacos nos tecidos ao longo do tempo incluem os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME). Na população pediátrica estes processos de ADME diferem em comparação com os adultos, originando, conseqüentemente, diferenças no perfil farmacocinético de um fármaco. É importante, por isso, perceber estas diferenças para garantir uma terapia eficaz em populações pediátricas (Batchelor and Marriott, 2015).

Segundo o relatório de 2019 da Associação Americana de Controlo de Intoxicações, foram reportados casos de exposição a substâncias, em que 57,55% dos casos ocorreram

em indivíduos com menos de 20 anos, sendo que destes, 7,1% resultou em fatalidade. Relativamente aos fármacos, e no caso das fatalidades, pode-se observar a presença de alguns grupos farmacoterapêuticos mais relevantes, como os casos de analgésicos, anti-histamínicos e anticonvulsivantes (Gummin *et al.*, 2020).

O diagnóstico de intoxicação em situações de emergência pode ser algo difícil de obter, especialmente quando não é conhecido o agente causador, a quantidade, a duração do contacto e o tempo entre o contacto e a hospitalização (Lin *et al.*, 2011; Pianca *et al.*, 2017).

O atendimento do paciente intoxicado segue uma série de etapas, geralmente, mas não necessariamente sequenciais, como a avaliação clínica inicial e estabilização, reconhecimento da síndrome tóxica e identificação do agente causal, descontaminação/administração de antídotos, aumento da eliminação do tóxico absorvido e tratamento sintomático (Zucoloto *et al.*, 2017).

Este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo efetuar uma revisão narrativa e de apresentar, de forma clara e prática, a abordagem terapêutica da criança vítima de intoxicação aguda por medicamentos de uso comum nas mesmas.

## 1. Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica para a concretização desta monografia foi efetuada num período compreendido entre os meses de dezembro de 2020 e de julho de 2021. Foram revistos artigos da literatura, selecionando-se aqueles que tratam das questões envolvendo o tratamento da intoxicação aguda, em idade pediátrica e dos últimos 10 anos. Para isso, realizou-se a pesquisa através das bases de dados *PubMed* e *B-On*, e também entidades reguladoras do medicamento, como Infarmed, com as seguintes palavras-chave: intoxicação aguda, pediatria, tratamento, diagnóstico, analgésicos e antipiréticos, anti-histamínicos e descongestionantes, broncodilatadores, anticonvulsivantes.

Os critérios utilizados para inclusão foram: (a) presença dos descritores utilizados no título ou no resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa. Os critérios de exclusão foram: (a) duplicidade de artigos; (b) artigos que não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados na íntegra; (d) dissertações e teses. Posteriormente, e depois de analisar quais os grupos terapêuticos de fármacos que, com mais frequência, são relatadas intoxicações e/ou os mais usados em pediatria, foram escolhidos grupos terapêuticos e respectivos fármacos para abordar o tema proposto.

## **II. Atendimento inicial das intoxicações agudas**

A suspeita de intoxicação existe quando se observa uma doença inexplicada numa criança previamente saudável (OMS, 2005).

Em situação de urgência, toda a suspeita de intoxicação deve ser tratada como uma situação clínica grave, pois pode não haver sintomatologia associada e a evolução do paciente ser negativa, num curto espaço de tempo. Por isto, a abordagem ao utente suspeito de intoxicação deve ser rápida e criteriosa (Zucoloto *et al.*, 2017).

### 2. Avaliação inicial

Aquando da admissão do paciente intoxicado, ou suspeito, deve-se realizar um breve exame físico, de modo a iniciarem-se as primeiras medidas para estabilização do paciente, sempre com o objetivo de evitar a piora clínica do mesmo.

Segundo Zucoloto *et al.* (2017) avalia-se os parâmetros seguintes: sinais vitais, nível e estado de consciência, diâmetro e reatividade à luz das pupilas, temperatura e humidade da pele, oximetria de pulso, medição de glicemia capilar e procura de sinais de trauma, infeção, marcas de agulha ou edema de extremidades.

Caso seja necessário, há uma série de outros procedimentos, como monitorização eletrocardiográfica, manutenção das vias aéreas abertas e realização de intubação, obtenção de acesso venoso para facilitar colheita de amostra de sangue para posterior análise laboratorial, em caso de alteração do estado de consciência, administração de tiamina e glicose intravenosa (IV) (só em caso de suspeita de intoxicação alcoólica e hipoglicemia consequente), e em caso de suspeita de intoxicação por opioide administração de naloxona (Zucoloto *et al.*, 2017).

### 3. Diagnóstico da intoxicação

#### i. História da exposição

Segundo Zucoloto *et al.* (2017) para se perceber a história da exposição ao possível agente causador, deve-se proceder ao levantamento dos seguintes dados:

- do paciente, percebendo o histórico clínico, medicação em uso e o acesso a substâncias;
- da substância causadora, identificando a substância utilizada e respectiva quantidade;
- do tempo decorrido entre a exposição e a duração da mesma;
- do local onde ocorreu a exposição, verificando a presença de frascos ou embalagens próximas ao paciente que possam facilitar a determinação do agente causador;
- do motivo, podendo ser intencional (tentativa de suicídio, abuso de drogas) ou não intencional (acidente).

#### ii. Exame físico

Neste tipo exame verifica-se os principais sinais e sintomas, sempre com o objetivo de determinar o possível agente causador. Segundo Zucoloto *et al.* (2017), os parâmetros a serem observados são os seguintes:

- odores característicos, como hálito etílico característico do uso de álcool ou odor de alho característico dos organofosforados;
- alterações cutâneas, como sudorese, secura de mucosas, vermelhidão, palidez, cianose, desidratação e edema;
- temperatura corporal, podendo ser hipotermia ou hipertermia;
- alterações de pupilas, como miose, midríase, anisocoria, alterações do reflexo pupilar;

- alterações de consciência: agitação, sedação, confusão mental, alucinação, delírio, desorientação;
- anormalidades neurológicas, como convulsão, síncope, alteração de reflexos, alteração do tônus muscular, fasciculações, movimentos anormais;
- alterações cardiovasculares: bradicardia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, arritmias;
- anormalidades respiratórias: bradipneia ou taquipneia, presença de ruídos adventícios pulmonares;
- alterações do sistema digestivo: sialorreia, vômitos, diarreia, rigidez abdominal, aumento ou diminuição de ruídos hidroaéreos.

Após esta análise e, agrupando os sinais e sintomas de um determinado paciente, pode ser caracterizado uma síndrome tóxica (toxidrome, do inglês *toxic syndrome*) (Rasimas and Sinclair, 2017).

Uma síndrome toxica é uma série de sinais e sintomas, provenientes do exame físico ou de testes auxiliares que permitem determinar qual o agente causador ou o grupo farmacoterapêutico a que pertence. É útil para que o clínico tenha uma previsão do agente em causa, antes mesmo do exame de diagnóstico laboratorial específico, tal como evidenciado na Tabela 1 (Rasimas and Sinclair, 2017).

As síndromes tóxicas são divididas em 5 classes: anticolinérgica, colinérgica, hipnótica sedativa/narcótica, simpaticomimética e extrapiramidal (Zucoloto *et al.*, 2017).

Apesar destes síndromes tóxicos poderem ajudar a definir o diagnóstico diferencial, deve ter-se em atenção as exceções e limitações associadas a cada um dos casos. Um exemplo destas exceções é a meperidina, analgésico opioide, mas que não apresenta como sintomatologia de toxicidade a miose (Holstege and Borek, 2012).

Tabela 1: Principais síndromes tóxicas (adaptado de Rasimas and Sinclair, 2017).

Síndrome	Sintomas				Fármacos
	Sinais Vitais	Pupilas	SNC	Outros sintomas	
<b>Anticolinérgica</b>	Hipertermia Taquicardia Hipertensão Taquipneia	Midríase	Agitação Alucinação Delírio Convulsões	Retenção urinária Mioclonias Convulsões Mucosas secas	Anti-histamínicos Atropina Escopolamina Antidepressivos tricíclicos
<b>Colinérgica</b>	Hipotermia Bradycardia Hipotensão Bradipneia	Miose	Confusão mental Convulsões Coma	Sialorreia Sudorese Lacrimejo Náusea Dispneia Bronco-constrição Fasciculações	Organofosforados Carbamatos Nicotina
<b>Hipnótica sedativa/narcótica</b>	Hipotermia Bradycardia Hipotensão Bradipneia	Miose	Depressão do SNC Depressão respiratória	Hiporreflexia Edema pulmonar	Barbitúricos Benzodiazepinas Opioides
<b>Simpático-mimética</b>	Hipertermia Hipertensão Taquicardia Hiperpneia	Midríase	Agitação Alucinações Paranoia Convulsões	Diaforese Tremores Hiperreflexia	Cocaína Anfetamina Teofilina Efredina Cafeína
<b>Extrapiramidal</b>	Não-característicos	Midríase	Sonolência Crise ocular	Tremores Hipertonia muscular Opistótomos Trismo	Haloperidol Fenotiazínicos Metoclopramida Bromoprida

### iii. Exames complementares

Dependendo da análise dos exames físicos e da história do paciente são solicitados exames complementares. Estes podem ser gerais, eletrocardiograma (ECG), exames de imagiologia, como raio-X ou tomografia computadorizada (TC), endoscopia digestiva alta, ou podem ser exames toxicológicos específicos. Relativamente a estes últimos, podem ainda ser agrupados dentro de 2 grupos, os testes de triagem e os testes de confirmação. Os testes de triagem são testes de rápido resultado e fornecem informação acerca da classe a que pertence o agente tóxico, como por exemplo, o teste para deteção da presença de benzodiazepinas. Estes testes toxicológicos de triagem são realizados quando há suspeita, através do diagnóstico inicial e dos sintomas evidenciados, de uma intoxicação com determinado tipo de fármaco. Os testes toxicológicos de confirmação identificam o

composto em causa. São testes em que o resultado não é imediato, sendo por isso uma grande desvantagem, visto que o tratamento/antídoto deve ser administrado assim que possível de modo a reverter os efeitos causados pelo tóxico (Zucoloto *et al.*, 2017).

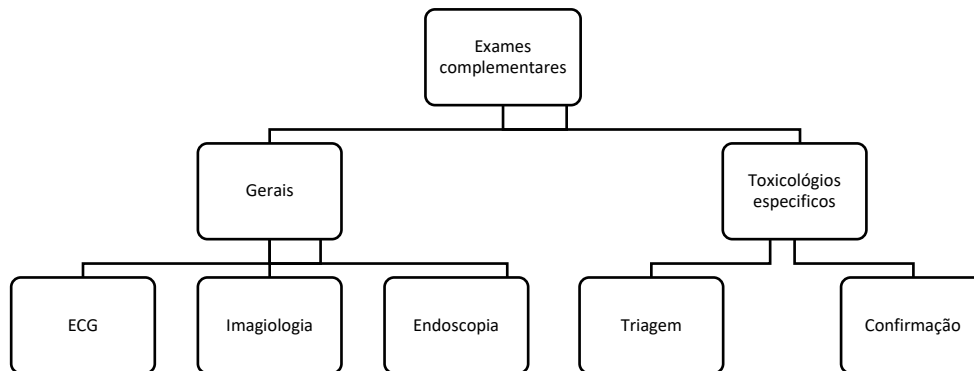


Figura 1: Exames complementares de diagnóstico toxicológico (adaptado de Zucoloto *et al.*, 2017).

#### 4. Tratamento

Depois da identificação de intoxicação por determinado tóxico e da estabilização do paciente e dos sinais vitais, importa perceber o tratamento adequando ao caso em análise. Para isso, e segundo Goodman *et al.* (2001), os agentes tóxicos podem ser divididos em dois grupos: aqueles para os quais existem antídotos para o tratamento específico e aqueles para os quais não existe tratamento específico, sendo que estes últimos são os mais comuns, em que a intervenção passa pelos cuidados no contexto do controlo sintomático, manutenção dos sinais vitais, prevenção da absorção adicional do tóxico e aumento da excreção do mesmo.

##### i. Descontaminação

O objetivo deste passo é a diminuição da absorção do tóxico, removendo o mesmo do trato gastrointestinal caso a absorção seja oral. Nem sempre é possível a indicação deste procedimento, pois requer avaliação criteriosa do nível de consciência do paciente, do tempo decorrido desde a ingestão e dos sintomas apresentados (Zucoloto *et al.*, 2017).

a) Indução do vômito

Este procedimento está indicado nas intoxicações ocorridas pela via oral, sendo contraindicada em algumas situações particulares, tais como: ingestão de um tóxico corrosivo, ingestão de um estimulante do SNC (pode desencadear convulsões) ou estado de consciência do paciente alterado (pode provocar aspiração do conteúdo gástrico) (Zucoloto *et al.*, 2017).

A indução do vômito pode ser realizada pela estimulação física da faringe posterior ou pela administração de uma substância emética, como o xarope de ipecacuanha. O xarope de ipecacuanha pode ser administrado por via oral e o efeito é obtido cerca de 30 minutos a 1 hora após a sua administração (Goodman *et al.*, 2001). A quantidade do mesmo para as diferentes faixas etárias é evidenciada na Tabela 2.

Tabela 2: Volume de xarope de ipecacuanha para diferentes faixas etárias (adaptado de Goodman *et al.*, 2001).

Volume de xarope de ipecacuanha (mL)	Crianças	
	6 - 12 meses	> 12 meses
	15	30

A sua administração, nos dias de hoje, é algo controverso e/ou em desuso, pois, para garantir eficácia, o tempo entre a ingestão do tóxico e a administração da substância emética é relativamente curto, até 90 minutos, e, ainda, a administração de carvão ativado apresenta vantagens em relação a este método, como será analisado mais adiante (Hojer *et al.*, 2013).

b) Lavagem gástrica

Consiste na infusão e posterior aspiração de soro fisiológico a 0,9 %, através de sonda nasogástrica, até perfazer a quantidade padronizada para cada faixa etária, como evidenciado na Tabela 3 (Zucoloto *et al.*, 2017).

Tabela 3: Volume de infusão/faixa etária de lavagem gástrica (adaptado de Zucoloto et al., 2017).

	Crianças		
	Recém-nascidos	Lactentes	Idade escolar
Volume de infusão (mL/kg)	10	10	10
Volume total de infusão (L)	0,50	2 a 3	4 a 5

As contraindicações deste procedimento são as mesmas do anterior, sendo que adicionalmente pode causar lesão mecânica da faringe, laringe e estômago. No caso da lavagem gástrica, esta deve ser efetuada até 60 minutos após a ingestão do tóxico (Goodman *et al.*, 2001; Ornillo and Harbord, 2020).

É, igualmente, uma técnica não muito utilizada, dada a possibilidade de administração de carvão ativado (Benson *et al.*, 2013).

#### c) Adsorção química

O carvão ativado é uma substância com alto poder adsorvente do agente tóxico, impedindo a absorção deste pelo organismo, diminuindo os efeitos tóxicos. O carvão ativado administrado por via oral não é absorvido pelo lúmen gastrointestinal e age no trato gastrointestinal na sua forma inalterada (Zucoloto *et al.*, 2017; Silberman *et al.*, 2021).

Nem todos os compostos químicos são adsorvidos pelo carvão ativado, tais como álcoois, hidrocarbonetos, metais e cianeto (Zellner *et al.*, 2019). A maioria das toxinas ingeridas terá absorção sistêmica diminuída na presença de carvão ativado, incluindo fármacos como o acetaminofeno, aspirina, barbitúricos, antidepressivos tricíclicos, teofilina, fenitoína e uma maioria de materiais inorgânicos e orgânicos (Silberman *et al.*, 2021).

A adsorção química está contraindicada em pacientes: i) com nível de consciência alterado, devido ao risco de aspiração, ii) quando a ameaça de perfuração gastrointestinal ou hemorragia é alta, devido a condições médicas ou cirurgia recente, iii) quando é provável que a endoscopia seja realizada, pois o carvão ativado pode obscurecer a

visualização endoscópica, na presença de uma obstrução intestinal, ou iv) quando o agente tóxico é conhecido por não ser adsorvido por este (Silberman *et al.*, 2021).

Este método pode ser utilizado após a lavagem gástrica ou de forma isolada, podendo a administração ser por via oral. Pode ser utilizado em dose única ou em doses múltiplas, quando os agentes têm ação prolongada ou circulação entero-hepática, como alguns fármacos antiepiléticos (Zucoloto *et al.*, 2017).

A sua máxima eficácia observa-se até 1 hora após a ingestão do agente tóxico, embora pode ser benéfica se administrada até 6 horas após grandes ingestões, tomas de fármacos de libertação retardada e para a ingestão de substâncias com propriedades anticolinérgicas ou opioides que diminuem a motilidade intestinal (Silberman *et al.*, 2021). Apesar desta evidência, há alguns casos particulares, como o paracetamol, em que a administração pode ocorrer até 16 horas após a ingestão do tóxico (Zellner *et al.*, 2019).

A dosagem ideal de carvão ativado é desconhecida. Contudo, quando a dose da toxina ingerida é conhecida, os especialistas recomendam o carvão ativado numa proporção de 10:1 de carvão ativado para a toxina ingerida. Quando a quantidade de toxina ingerida é desconhecida ou é impraticável atingir uma proporção de 10:1, por exemplo aquando da ingestão de grandes quantidades, deve ser administrado 1g de carvão ativado por cada quilograma de peso corporal, em suspensão com água ou soro fisiológico, na proporção de 4-8mL/g de carvão ativado, ou usado um esquema simplificado (Tabela 4) com base na idade (Silberman *et al.*, 2021).

Tabela 4: Administração de carvão ativado por via oral (adaptado de Silberman *et al.*, 2021).

	≤ 1 ano	2 a 12 anos	> 12 anos
Carvão ativado (g)	10 a 25	25 a 50	50 a 100

Os principais efeitos adversos provenientes da utilização deste método são apenas de origem gastrointestinal, como vómitos e obstipação, sendo por isso um dos métodos de descontaminação mais usado (Zucoloto *et al.*, 2017; Silberman *et al.*, 2021).

ii. Antídotos

Os antídotos são substâncias que agem no organismo, atenuando ou inativando ações ou efeitos de determinadas substâncias químicas (Hon *et al.*, 2021). Como referido anteriormente, a maior parte das substâncias potencialmente tóxicas não tem antídoto, sendo o tratamento nesses casos sintomático, de estabilização do utente e de diminuição da absorção do tóxico.

Para aquelas que existe antídoto, este pode ou não ser administrado mediante alguns fatores como a quantidade e tóxico em causa e o tempo entre a intoxicação e hospitalização (Zucoloto *et al.*, 2017).

iii. Aumento da taxa de excreção

Estes tipos de procedimentos são utilizados para potenciar a eliminação do agente tóxico, podendo ser realizada alcalinização urinária, caso dos compostos ácidos fracos, como salicilatos, e remoção extracorporal (Ornillo and Harbord, 2020).

A remoção extracorporal tem uma posição chave no aprimoramento da remoção de uma variedade de fármacos e venenos. Os métodos extracorpóreos comuns incluem hemodiálise, hemofiltração e hemodiafiltração, hemoperfusão, terapia de substituição renal contínua, diálise peritoneal e diálise com albumina (Lu and Xue, 2019).

### III. Analgésicos e Antipiréticos

Segundo Gummin *et al.* (2020), os analgésicos e antipiréticos são os grupos farmacoterapêuticos que mais estão envolvidos em situações de exposição indevida, cerca de 11,02%, tornando-se por isso importante a análise dos mesmos durante este trabalho.

## 1. Paracetamol (acetaminofeno)

O paracetamol é o fármaco responsável por mais situações de sobredosagem entre crianças (Dayasiri *et al.*, 2020). O seu fácil acesso e disponibilidade levam a ocorrências mais frequentes de sobredosagem intencional ou não intencional (Saccomano, 2019).

### i. Farmacodinâmica

O paracetamol ou acetaminofeno, N-(4-hidroxifenil)etanamida, é um analgésico e antipirético, sendo o seu mecanismo de ação a inibição de uma variante da enzima cicloxigenase-1 (COX-3). É igualmente um agonista das vias canabinoides e agonista dos recetores de serotonina, muito usado e eficaz para uma variedade de dores, podendo ser tomado de forma individualizada ou em associação com outros compostos (Raffa *et al.*, 2014; National Center for Biotechnology Information, 2021). Inibe ainda o efeito dos pirogénios endógenos sobre o centro de termorregulação do hipotálamo (Infarmed, 2020b).

### ii. Farmacocinética

Quando ingerido, o acetaminofeno é rápido e completamente absorvido pelo TGI, atingindo o pico de concentração 30 a 60 minutos após a ingestão, com tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) entre 2 a 3 horas. Este fármaco não se liga fortemente às proteínas plasmáticas, sendo esta associação entre 10 a 25% (Zucoloto *et al.*, 2017; Saccomano, 2019).

Em doses terapêuticas, 90% do composto é metabolizado no fígado e convertido em compostos atóxicos, por via da glucuronidação e a sulfonação. Cerca de 5% da dose terapêutica é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 com formação de N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), responsável pela toxicidade hepática associada ao fármaco. Em doses terapêuticas, o composto NAPQI é rapidamente neutralizado pela conjugação com a glutathiona (GSH) e cisteína formando ácidos mercaptúricos. O metabolito NAPQI tem semivida curta, cerca de 1,5-2,5 horas. Os restantes 5% do

composto são excretados pela urina na sua forma inalterada (Ramachandran and Jaeschke, 2018; Saccomano, 2019).

Em doses tóxicas, as vias de glucuronidação e sulfonação tornam-se saturadas, aumentando assim o metabolismo via citocromo P450 o que origina uma maior formação de NAPQI. Quando cerca de 70% da GSH está esgotada, o metabolito hepatotóxico NAPQI, liga-se, através de ligações covalentes, aos grupos tióis das proteínas celulares, levando a lesão do hepatócito e morte celular (Nichols and Shaffner, 2016; Zucoloto *et al.*, 2017).

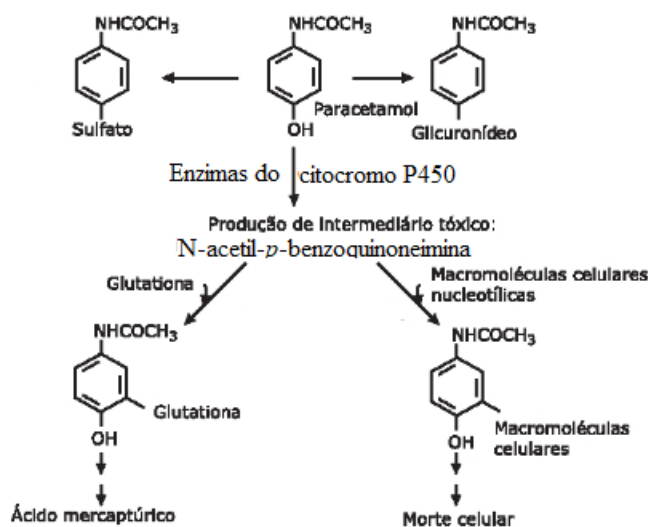


Figura 2: Metabolização do acetaminofeno (adaptado de Barros and Stasi, 2012).

### iii. Dose terapêutica/ dose tóxica

Para crianças saudáveis, a dose terapêutica e a dose tóxica estão representadas na Tabela 5. Em caso de insuficiência renal ou hepática estas doses podem ser mais baixas (Zucoloto *et al.*, 2017; Infarmed, 2020b).

Tabela 5: Dose referência de acetaminofeno (adaptado de Infarmed, 2020b).

	Idade	
	< 6 anos	> 6 anos
Dose terapêutica (mg/kg)	10 - 20	10 - 20
Dose tóxica (mg/kg)	> 200	> 150

O valor da dose tóxica numa idade mais precoce é mais alto, comparativamente a idades mais avançadas, facto este que pode ser devido à menor contribuição do citocromo P-450,

devido à imaturidade metabólica, diminuindo assim a metabolização por esta via e consequentemente menor formação de NAPQI (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

De acordo com Saccomano (2019), as manifestações clínicas de intoxicação por acetaminofeno podem ser descritas em 4 fases distintas, sendo o fator tempo de ingestão da substância o que separa cada uma delas, como apresentado na Tabela 6. Para cada uma das fases pode ser observada a evolução dos parâmetros analíticos, importantes na determinação do tipo de intervenção clínica na intoxicação.

Tabela 6: Fases da intoxicação por acetaminofeno (adaptado de Saccomano, 2019).

	<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Parâmetros analíticos</b>
<b>Fase I (0 -24 horas)</b>	Assintomática ou sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, dor abdominal, anorexia, palidez e hipersudorese	Normais
<b>Fase II (24 - 72 horas)</b>	Assintomática ou dor no quadrante superior direito, hepatomegalia e sensibilidade hepática	Aumento das transaminases (AST, ALT) Elevação do tempo de protrombina (TP) e níveis de bilirrubina
<b>Fase III (72 - 96 horas)</b>	Coma, hipoglicemia, hipotensão, sonolência, edema cerebral, confusão mental, falência hepática e morte	Valores elevados de AST entre 1 000-30 000 U/L Níveis séricos de TP 2,2 vezes o normal Valores de bilirrubina total superior a 4 mg/dL
<b>Fase IV (4 dias a 2 semanas)</b>	Recuperação	Danos permanentes ou valores retomam ao normal

\*Valores normais de AST - 10 a 40 U/L

\*Valores normais de TP - 11,0 a 13,0 segundos

\*Valores normais de bilirrubina total - 0,3 a 1,0 mg/dL

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

No caso de suspeita de intoxicação por acetaminofeno, mediante avaliação da história de exposição e sintomatologia associada, se for o caso, procede-se à confirmação da mesma. Para isso é realizado um exame de doseamento sérico do composto, pelo menos 4 horas

após a ingestão. É importante referir este tempo, pois exames obtidos anteriormente podem não refletir a absorção completa, logo podem não prever a toxicidade e o tipo de tratamento adequado para a mesma (Zucoloto *et al.*, 2017).

Depois desta confirmação, a decisão para o tratamento desta intoxicação é baseada no monograma de Rumack-Matthew, Figura 3, que correlaciona a concentração de paracetamol livre com o tempo em que este foi administrado e a probabilidade de lesão hepática (Zucoloto *et al.*, 2017; Saccomano, 2019). Este monograma apenas deve ser utilizado aquando de uma única administração de paracetamol de forma de libertação convencional. Através desta avaliação, verifica-se se a probabilidade de toxicidade hepática esperada, determinando-se assim o tipo de tratamento a iniciar (Saccomano, 2019).

Relativamente à interpretação do gráfico, observa-se a presença de 2 linhas diagonais que representam uma probabilidade de hepatotoxicidade de 25%, ou seja, uma possível toxicidade. Acima das retas avalia-se a hepatotoxicidade como provável, tendo indicação para iniciação do tratamento com o antídoto, e abaixo das mesmas representa uma ingestão sem hepatotoxicidade provável (Saccomano, 2019).

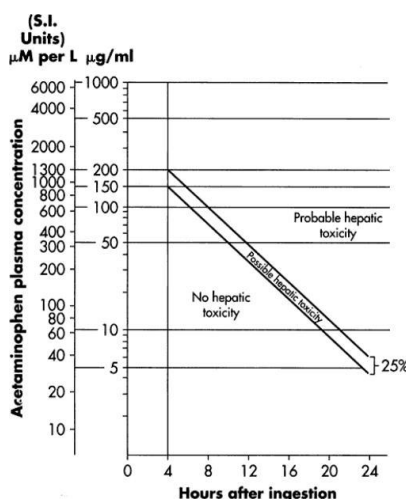


Figura 3: Monograma de Rumack-Matthew (retirado de Saccomano, 2019).

Para além do doseamento sérico do paracetamol, e como descrito no quadro clínico da intoxicação, alguns parâmetros analíticos sofrem alterações significativas e por isso devem ser monitorizados, tais como, função renal, transaminases hepáticas, glicose,

bilirrubina total, TP e eletrólitos (Zucoloto *et al.*, 2017; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vi. *Tratamento*

Os objetivos do tratamento passam por garantir a viabilidade das vias aéreas, respiração e circulação, prevenir a absorção do composto do trato gastrointestinal e administração do antídoto, N-acetilcisteína (NAC). A NAC é um precursor da GSH, que, como referido anteriormente, se liga ao metabolito NAPQI, formando um conjugado isento de toxicidade. Além desta característica, a NAC previne a ligação direta de NAPQI com os hepatócitos, reduz o NAPQI novamente a acetaminofeno e é um precursor do sulfato, que, como apresentado na Figura 2, é uma das vias de destoxificação. O tratamento da intoxicação deve ser iniciado o mais prontamente possível para garantir o máximo de eficácia do antídoto, limitada a 24 horas após a ingestão (Saccomano, 2019). Para a escolha do tratamento mais eficaz recorre-se à avaliação dos critérios do monograma de Rumack-Matthew.

Quando, através da avaliação do monograma, não se verifica hepatotoxicidade, o tratamento é apenas sintomático, através da administração de fármacos antieméticos, para controlo das náuseas e vômitos, fármacos protetores da mucosa e manutenção dos níveis de hidratação (Saccomano, 2019; Zucoloto *et al.*, 2017).

No caso de uma provável hepatotoxicidade, o tipo de tratamento realizado é dependente do tempo decorrido entre a ingestão do acetaminofeno e a iniciação do mesmo. Se decorreu até 1 hora após a ingestão de uma quantidade provável tóxica, deve-se realizar lavagem gástrica e/ou indução do vômito. Estes procedimentos só são realizados neste espaço de tempo, pois ainda é provável existir conteúdo no TGI. Entre 1 a 4 horas após a ingestão, administrar carvão ativado. Caso tenha decorrido mais de 4 horas após a ingestão, administrar NAC, sendo que até 8 horas a eficácia desta é máxima, mas pode ser administrado até 24 horas após, mantendo alguma eficácia hepatoprotetora (Zucoloto *et al.*, 2017; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

A dosagem oral de NAC começa com uma dose de 140 mg/kg, seguida por uma dose de manutenção de 70 mg/kg a cada 4 horas, completando 17 doses (Fisher and Curry, 2019). A via de tratamento preferencial é IV, sendo a dose inicial é 150 mg/kg ao longo de 15 minutos, seguido de 50 mg/kg durante 4 horas e depois 100 mg/kg ao longo de 16 horas, perfazendo, assim, o protocolo de 20 horas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Um estudo recente de Kang *et al.* (2020), pretendeu reduzir a hepatotoxicidade associada à sobredose de acetaminofeno, com a administração de 4-metilpirazol. Uma das funções deste composto passa pela inibição da isoenzima CYP2E1, uma das enzimas que integram o citocromo P450. Este estudo teve por objetivo avaliar se esta inibição resultava numa menor formação do metabolito tóxico NAPQI, através da inibição da metabolização via citocromo P450. Esta administração mostrou ser eficaz na redução da formação do metabolito tóxico, em pacientes após a ingestão de uma dose única de 80 mg/kg.

Ainda relativamente ao fármaco 4-metilpirazol, Akakpo *et al.* (2018) realizaram um estudo em ratos de modo a perceber o possível efeito hepatoprotetor deste fármaco. Para este efeito, foi administrada uma solução com 4-metilpirazol simultaneamente a uma dose tóxica de acetaminofeno. Com este tratamento, os autores obtiveram, 6 horas após a administração, baixos níveis de ALT, ausência de necrose hepática e de dano celular. Além da avaliação em ratos, realizou-se um ensaio em células hepáticas humanas isoladas, no qual se verificou que no grupo tratado com 4-metilpirazol a morte celular foi completamente evitada e os valores de ALT obtidos foram semelhantes aos do grupo controlo.

Num outro estudo, Morrison *et al.* (2019) avaliaram a segurança e tolerabilidade da coadministração de antídoto NAC com calmangafodipir, que mimetiza a ação da enzima superóxido dismutase (SOD), reduzindo o *stress* oxidativo e prevenindo a lesão celular. Numa primeira fase, os autores pretenderam verificar se a administração de calmangafodipir não aumentava o número de reações adversas, comparativamente ao tratamento convencional com NAC, tendo sido demonstrado que não houve aumento

destas com o tratamento. Numa segunda fase, os autores exploraram os biomarcadores de lesão hepática. No grupo de pacientes que foi utilizada a NAC de forma isolada, foi necessário prolongar a administração da mesma, devido a um aumento da ALT, quando comparado com o tratamento de associação entre a NAC e o calmangafodipir. Além deste parâmetro bioquímico, foram avaliados biomarcadores de previsão de lesão hepática aguda, que são usados para estimar o aumento da atividade de ALT, como a proteína citoqueratina 18 (CK18) e o microRNA-122 (miR-122). Os resultados obtidos para estes demonstraram que no tratamento isolado os valores dos biomarcadores de lesão hepática são mais elevados, quando comparados com o tratamento combinado. Os autores concluíram que, além de exibir segurança e tolerabilidade, a coadministração de calmangafodipir resulta na redução dos parâmetros de toxicidade do acetaminofeno.

Numa abordagem diferente, Kim *et al.* (2015) já tinham demonstrado que, em ratos, um pré-tratamento oral de 30 minutos ou pós-tratamento de 60 minutos com metformina atenuou a lesão hepática através da inibição de *c-jun N-terminal kinase* (JNK). As cinases JNK são um conjunto de proteínas que desempenham um papel de sinalização de *stress* oxidativo implicadas na morte e regeneração celular. Os autores concluíam que o único problema na utilização da metformina para reduzir a toxicidade associada à intoxicação por acetaminofeno, era a dose utilizada em animais, correspondente a 4 vezes superior à dose terapêutica em humanos.

No seguimento da avaliação de eficácia da metformina, Saeedi Saravi *et al.* (2016) compararam os resultados da administração de metformina com a administração de NAC 100 mg/kg. Concluíram que a metformina na dosagem de 100 e de 200 mg/kg possui atividade hepatoprotetora, pois os valores de AST e ALT sofreram uma redução significativa, sendo que na dosagem de 200 mg/kg a metformina não apresenta diferença significativa com a administração de NAC. Avaliaram, também, a atividade da SOD e da GSH e do malondialdeído (MDA), sendo este último um produto final da peroxidação lipídica. Concluíram que a metformina a 200 mg/kg, por si só, não demonstra alteração significativa nestes parâmetros e, além disso, no grupo em que foi administrado acetaminofeno em dose tóxica, resulta numa diminuição significativa da concentração de MDA. Demonstraram, ainda, não haver diferenças significativas nas concentrações de

GSH e SOD entre o grupo em que foi administrado NAC e o grupo de metformina a 200 mg/kg, confirmando, assim, o efeito hepatoprotetor da metformina nos casos de intoxicação por acetaminofeno.

A utilização de metformina nestas doses pode resultar num aumento de efeitos adversos, sendo por isso necessário avaliar a reprodução destes dados em humanos e, inclusive, em doses pediátricas (Jaeschke *et al.*, 2020).

## 2. Ibuprofeno

### i. *Farmacodinâmica*

O ibuprofeno é anti-inflamatório não esteroide (AINE), vulgarmente usado como anti-inflamatório, analgésico e antipirético, que atua por inibição da enzima COX, levando a uma redução na produção de prostaglandinas (Infarmed, 2020a).

Os alvos farmacológicos do ibuprofeno, COX-1 e COX-2, são enzimas-chave na formação de uma classe de mediadores lipídicos, as prostaglandinas, envolvidas nos processos de inflamação, dor e febre. A COX-1, denominada enzima constitutiva, está presente em quase todos os tecidos, estando associada à produção de prostaglandinas e consequentemente a diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, função plaquetária e homeostasia renal. Por outro lado, a COX-2 está presente nos locais de inflamação, sendo expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos e monócitos, e por isso é denominada de enzima indutiva. Esta isoforma encontra-se noutros tecidos e órgãos, tais como, rins, cérebro, ovários, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular. A sua expressão no sistema nervoso central permite a mediação central da dor e da febre e contribuem para a percepção da dor (Grosser *et al.*, 2017).

O efeito antipirético é obtido pela inibição da formação da prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), mediador que atua no hipotálamo, tendo como consequência o aumento da temperatura corporal, e também pela inibição da resposta inflamatória, diminuindo a quantidade de

citocinas produzidas pelos leucócitos. O efeito analgésico é devido à inibição da produção local de PG aquando da inflamação. O efeito anti-inflamatório é obtido pela inibição da COX-2 e, conseqüentemente, da produção de mediadores prostanóides (Infarmed, 2020a). Os efeitos obtidos pela inibição da COX podem ser resumidos pela Figura 4 (Samuelsson, 2012).

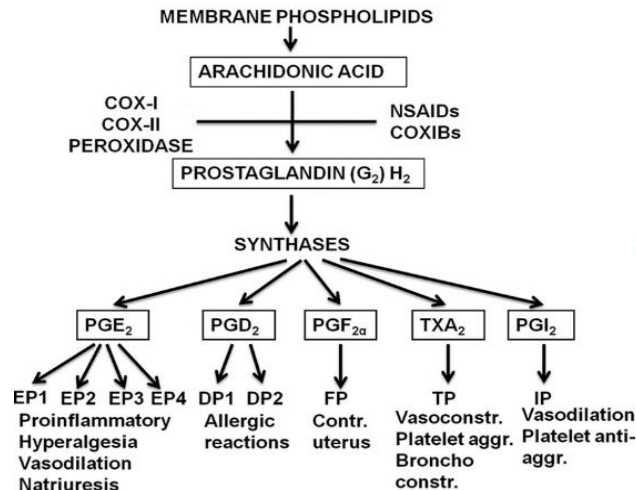


Figura 4: Mecanismo de ação da COX (retirado de Samuelsson, 2012).

## ii. Farmacocinética

Quando ingerido, o ibuprofeno é rapidamente absorvido no TGI, tendo um início de ação entre 30 a 60 minutos, sendo alcançado a concentração máxima 1 a 2 horas após a sua administração. Cerca de 80% da dose é absorvida no TGI e a taxa de ligação proteica é alta (99%). O tempo de semivida é de 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção é praticamente completa em 24 horas, na qual menos de 1% é na forma inalterada (Ershad *et al.*, 2021).

## iii. Dose terapêutica/Dose tóxica

O ibuprofeno não está recomendado em crianças com menos de 3 meses de idade ou com peso inferior a 5 kg, estando a sua utilização nestas idades dependentes da avaliação médica entre o risco e o benefício (Infarmed, 2020a).

A dose recomendada é de 20-30 mg/kg/dia dividida em 3 ou 4 administrações, em que o intervalo entre estas não deve ser inferior a 6 horas (Infarmed, 2020a).

Doses inferiores a 100 mg/kg raramente causam toxicidade. A dose tóxica foi observada em crianças após a ingestão de 400 mg/kg de ibuprofeno em crianças está associada a situações graves ou mesmo risco de vida (Ershad *et al.*, 2021).

#### iv. *Quadro clínico na intoxicação*

Os sintomas associados a intoxicação, usualmente aparecem 4 a 6 horas após a ingestão e desaparecem em 24 horas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Devido à inibição das prostaglandinas, e ao seu envolvimento na manutenção da integridade da mucosa gástrica e na regulação da circulação renal, tanto a intoxicação aguda, como a crônica podem causar danos nestes órgãos.

Segundo Zucoloto *et al.* (2017) as intoxicações por ibuprofeno podem ser divididas em leves ou graves, sendo as últimas raras. Geralmente, numa intoxicação leve, os pacientes são assintomáticos ou apresentam um quadro gastrointestinal leve, com náuseas, vômitos e dor ou desconforto abdominal, sonolência, cefaleia, letargia e desorientação. Em alguns casos, pode ocorrer um prolongamento do tempo necessário para estancar uma hemorragia devido à inibição do tromboxano, como visto na farmacodinâmica.

Após uma ingestão acima de 400 mg/kg, é considerada uma intoxicação grave, na qual os pacientes podem apresentar alteração sensorial, acidose metabólica, disfunção hepática, insuficiência renal, raramente depressão respiratória, convulsões, coma e morte (Zucoloto *et al.*, 2017; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

#### v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico é baseado na história da exposição ao fármaco e no exame físico. Deve ser complementado com o nível sérico do composto, exame este moroso e que deve ser

apenas de confirmação da suspeita, iniciando-se previamente as medidas de suporte. Além deste exame específico, podem ser realizados outros, para vigilância de alguns parâmetros como função hepática e renal e prova de coagulação (Zucoloto *et al.*, 2017).

vi. *Tratamento*

Como, para este fármaco, não existe antídoto, o tratamento envolve, fundamentalmente, medidas de suporte e de descontaminação. Lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado só devem usados em caso de uma ingestão de dose equivalente a uma intoxicação grave, e no máximo até 2 horas após a ingestão (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Para os casos mais graves, as convulsões podem ser tratadas recorrendo a benzodiazepinas IV, como o lorazepam, midazolam ou o diazepam, que pode ser repetido conforme necessário, tal como evidenciado na Tabela 7 (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018; Nelson, 2019; Ershad *et al.*, 2021).

*Tabela 7: Benzodiazepinas usadas no tratamento de convulsões (adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).*

	<i>Lorazepam</i>	<i>Midazolam</i>	<i>Diazepam</i>
<i>Dosagem (mg/kg)</i>	0,05 - 0,1	0,02	0,2 - 0,5

Como o ibuprofeno se liga fortemente às proteínas plasmáticas, exclui-se a hemodiálise para remoção do tóxico (Ershad *et al.*, 2021).

Considera-se que o paciente se encontra livre do medicamento quando estão assintomáticos após 4 a 6 horas da ingestão do mesmo (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Dada a ineficácia da hemodiálise para a remoção do composto, Wolff *et al.* (2020), para tratar a intoxicação por ibuprofeno em dois cães, realizaram a técnica de hemoperfusão através de carvão ativado, na qual o sangue foi continuamente passado através de um filtro com carvão ativado, promovendo a adsorção dos compostos a remover. Com esta técnica, os autores obtiveram uma diminuição da concentração do tóxico em circulação. Como fatores negativos, a hemoperfusão mostra-se ser uma técnica cara e, caso haja necessidade de um tratamento longo, existe a dificuldade em mudar a coluna de carvão ativado sem que seja introduzido ar no sistema.

Num outro trabalho Rosenthal and Labato (2019) utilizaram a plasmaferese para tratar a sobredosagem de AINEs em cães. A plasmaferese é uma técnica em que o sangue do paciente é processado para separar os componentes celulares do plasma, sendo este último descartado, reintroduzindo os componentes celulares com reposição de plasma (Bobati and Naik, 2017). Neste estudo, os autores não realizaram o doseamento sérico para acompanhar a evolução da concentração do tóxico, mas, apesar disso, todos os animais intoxicados reverteram a sintomatologia. As complicações decorrentes da técnica foram observadas em 54,5% dos casos, incluindo hemorragia ou hipotensão, não tendo efeito significativo no resultado final.

### 3. Ácido acetilsalicílico

Do ponto de vista histórico, o ácido acetilsalicílico (AAS) é um composto que deve ser revisto, quer por ser um dos mais antigos e mais utilizados, quer pelos eventos associados à síndrome de *Reye*. Esta é uma doença muito rara que causa inflamação e edema do cérebro e degeneração e perda da função hepática. Não há causa conhecida para esta síndrome, mas sabe-se que pode ser desencadeada por uma infecção viral ou pelo uso do AAS. Este é um medicamento contraindicado em crianças com menos de 12 anos (Magrum and Pickworth, 2020).

i. *Farmacodinâmica*

O AAS pertence ao grupo dos AINEs, inibindo irreversivelmente a tanto a COX-1 como a COX-2 e, por isso, inibindo a biossíntese de prostaglandinas, tal como descrito anteriormente. Possui efeito antipirético, analgésico, anti-inflamatório. Em doses mais baixas, atua como antiagregante plaquetário (Nelson, 2019).

Neste caso particular, o efeito antiagregante plaquetário resulta da inibição irreversível da COX, que impede a síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), cuja função é ativação das plaquetas sanguíneas e agregação das mesmas, como demonstrado na Figura 4 (Lavie *et al.*, 2017).

ii. *Farmacocinética*

O AAS é rapidamente absorvido por via oral, atingindo o pico plasmático entre 30 a 60 minutos após a sua ingestão. Distribui-se, praticamente, por todos os tecidos, atravessando as barreiras hematoencefálica (BHE) e placentária e aparece no leite materno (Nelson, 2019).

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 80 a 90% em doses terapêuticas e 50 a 75% em doses tóxicas. O tempo de semivida é de 15 a 30 minutos (Papacostas *et al.*, 2016).

O AAS sofre hidrólise por ação das esterases formando ácido salicílico, o metabolito ativo, cujo tempo de semivida é variável, consoante a dose administrada: 2 a 3 horas em doses baixas, e pode ir até 30 horas, em doses altas ou doses múltiplas, pois ocorre saturação das vias de metabolização (Soleimani *et al.*, 2019). A excreção destes compostos é pela via urinária, através da passagem pelos glomérulos renais e sofrem filtração glomerular, na qual 75% é sob a forma de ácido salicílico, 10% na forma de glucoronídeo fenólico e 10% de forma inalterada, 5% como acilglucuronídeos e 1% como ácido genticóico (Nelson, 2019). Este metabolismo encontra-se esquematizado na Figura 5.

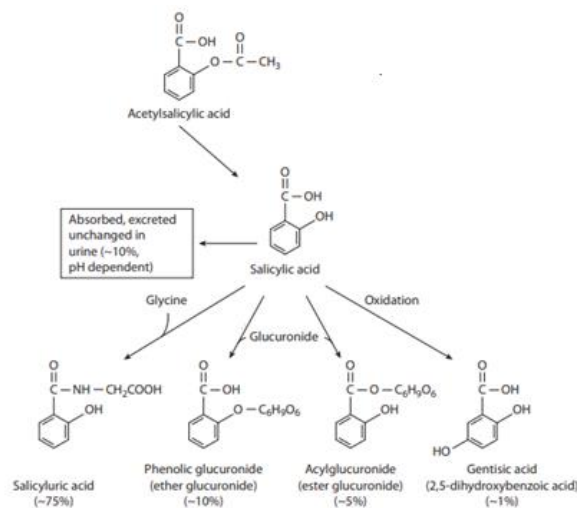


Figura 5: Metabolização do AAS (retirado de Nelson, 2019).

À medida que a concentração de ácido salicílico aumenta, as duas principais vias de metabolização tornam-se saturadas e exibem cinética de ordem zero. Como resultado dessa saturação, a eliminação geral de salicilato muda de cinética de primeira ordem, em que a eliminação é proporcional à concentração, para a cinética de ordem zero, em que a quantidade eliminada por unidade de tempo é constante (Nelson, 2019).

O AAS tem pKa de 3,5, mas como mencionado anteriormente, é rapidamente hidrolisado para ácido salicílico, que tem um pKa de 2,97 (Sepulveda *et al.*, 2018). A pH fisiológico este encontra-se, predominantemente, na sua forma ionizada, mas em situações de dose tóxica, o pH sérico diminui, originando uma maior quantidade de composto na forma não-ionizada, que permeia facilmente as bicamadas lipídicas e as membranas celulares. Este é um efeito importante, pois permite que o ácido salicílico entre nas células exercendo os seus efeitos tóxicos numa ampla variedade de órgãos.

### iii. Dose tóxica

Para uma concentração de salicilatos inferior a 300 µg/mL, o paciente é geralmente assintomático, entre 300 a 500 µg/mL considera-se uma intoxicação moderada, entre 500

a 700 µg/mL é uma intoxicação grave e acima deste valor estão associados os prognósticos mais graves de evolução ou mesmo morte (Soleimani *et al.*, 2019).

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

Segundo Tintinalli *et al.* (2019) a intoxicação por AAS, ou salicilismo, pode ser dividida em três tipos, designadamente leve, moderada e severa, em que varia a dose de fármaco administrada e, conseqüentemente, os sintomas e parâmetros analíticos. Os sinais e sintomas aparecem nas duas primeiras horas após a ingestão, mas pode ser atrasado até 24 horas em caso de ingestão concomitante com outros compostos, comorbidades ou comprometimento renal e/ou hepático. Numa intoxicação leve, inferior a 150 mg/kg, o paciente pode manifestar distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, rubor e hiperpneia leve a moderada, não apresentando qualquer variação de parâmetros analíticos. Numa intoxicação moderada, 150 mg/kg a 300 mg/kg, já apresenta hiperpneia grave, hipersudorese, desidratação, surdez, tremores, letargia ou agitação. Analiticamente verifica-se alcalose respiratória, seguida de acidose metabólica. Na situação mais crítica, uma intoxicação severa, aquando de uma ingestão superior a 300 mg/kg, o utente apresenta hiperpneia severa, hipertermia, confusão, cansaço, sonolência, delírio, convulsões, coma ou mesmo morte.

Em geral, quando a duração da intoxicação por salicilato é entre 12 a 24 horas, a acidose metabólica e acidemia (pH < 7,35) ocorrem principalmente em crianças com idade inferior a 4 anos, e quase todas as crianças com idade inferior a 1 ano têm acidose. Crianças pequenas podem ter alcalose respiratória, mas geralmente é transitória ou não detetada devido a uma menor reserva respiratória. Em crianças mais velhas (> 4 anos), o distúrbio ácido-base é geralmente um distúrbio misto com alcalose respiratória e acidose metabólica (Tintinalli *et al.*, 2019).

v. *Exames/diagnóstico laboratorial*

Para confirmar o diagnóstico de intoxicação por AAS, deve proceder-se à determinação de salicilatos através de uma amostra de sangue ou urina, importante para prever o grau de toxicidade esperado. Deve-se avaliar a presença de cetonas séricas ou urinárias e concentração de lactato. Além destes, são realizados exames de modo a avaliar a função renal e hepática, pois são determinantes no processo de metabolização e excreção dos metabolitos resultantes (Nelson, 2019).

vi. *Tratamento*

Este composto não possui antídoto, sendo o tratamento da intoxicação baseado nos sintomas apresentados. Procede-se à lavagem gástrica, até 1 hora após a ingestão, e/ou administração de carvão ativado e administração de xarope de ipecacuanha, como medidas de diminuição da absorção do composto. Administração IV de glucose/soro glicosado para correção de hipoglicemia, correção da perda de fluidos, manutenção da função renal e controlo de hipertermia, devido ao aumento da taxa metabólica.

A medida mais específica para o tratamento da intoxicação por AAS, não sendo considerada antídoto, é a alcalinização urinária, através da administração de bicarbonato de sódio. Esta medida favorece a excreção urinária do AAS e dos seus metabolitos, evidenciado na Figura 6, pois com o aumento do pH aumenta a conversão do ácido fraco para a forma ionizada, impedindo a sua reabsorção pelo túbulo renal. Não está indicada em casos de insuficiência renal, edema pulmonar ou cerebral (Soleimani *et al.*, 2019).

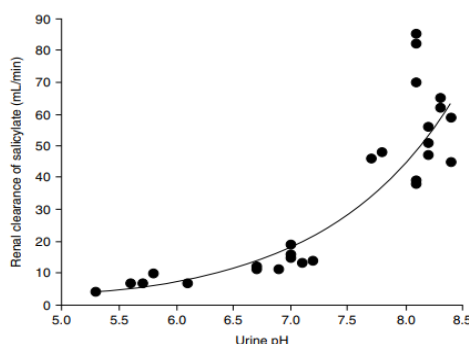


Figura 6: Relação entre pH e clearance urinário do AAS (retirado de Proudfoot *et al.*, 2003).

Em casos muito graves pode ser necessário realizar hemodiálise, que corrige as anormalidades ácido-base e eletrolíticas e reduz rapidamente a quantidade de salicilato em circulação (Papacostas *et al.*, 2016).

vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Nos seus estudos, Zhang *et al.* (2013) utilizaram uma emulsão água em óleo (A/O) ativa para reverter os efeitos tóxicos da sobredosagem de AAS. Para esta emulsão foi utilizado trioctilamina como *carrier* (agente extrator), o dodecano como fase oleosa, Abil EM90 como surfactante, NaOH a 0,1 mol/L como fase aquosa interna, tendo-se usada uma proporção fase oleosa/fase aquosa de 0,5, em volume. Este método baseia-se, como descrito anteriormente, na ionização de um ácido fraco em contacto com uma solução aquosa básica: em meio ácido, o AAS encontra-se na forma não ionizada, contacta com a emulsão e complexa-se com o agente extrator, o qual transporta o AAS para na fase aquosa interna; aqui, o complexo decompõe-se, sendo a trioctilamina regenerada, voltando desta forma para a interface externa; por seu lado, o ácido fraco ioniza-se, resultando no seu aprisionamento no meio interno da emulsão. Os autores concluíram que a utilização desta técnica resulta em eficácia máxima de remoção do composto em menos de 15 minutos.

O tratamento padronizado para intoxicações muito graves passa, como referido previamente, por hemodiálise, pois atinge uma maior *clearance* do tóxico. Em doses tóxicas, a porção de fármaco ligada a proteínas plasmáticas reduz para cerca de 50 a 75%. Na hemodiálise é a porção de fármaco não ligada às proteínas plasmáticas que é removido, logo, assim que esta técnica é interrompida, há uma redistribuição do composto dos tecidos para o plasma, até atingir novo equilíbrio, resultando num aumento da concentração de salicilatos (efeito *rebound*). Papacostas *et al.* (2016) avaliaram a utilização de hemodiafiltração venovenosa contínua depois do tratamento inicial com hemodiálise, resultando numa diminuição do efeito *rebound* e, desta forma, diminuindo a toxicidade do AAS.

Rojas *et al.* (2019) propuseram a utilização de estruturas nanométricas metálico-orgânicas (nanoMOF), usando o titânio (Ti), como agente metálico capaz de reverter situações de intoxicações por salicilatos. O Ti-nanoMOF demonstrou ser seguro e capaz de adsorver o AAS em todo o TGI, com maior eficácia relativamente aos tratamentos de descontaminação atualmente usados. Este material apresenta diversas vantagens, como uma elevada dose letal, sendo mesmo considerado biocompatível, muito baixa absorção oral e elevada porosidade. O agente em causa revelou capacidade de reduzir em 2 vezes o pico de salicilatos no sangue e, comparativamente ao carvão ativado, demonstrou uma maior capacidade de adsorção em condições intestinais. Nos dias de hoje, as nanopartículas já são usadas como sistemas de libertação modificada de fármacos, mas, com este estudo, os autores demonstraram que as suas utilizações podem ser ainda mais diversificadas (Rojas *et al.*, 2019).

#### **IV. Anti-histamínicos e descongestionantes**

De acordo com Gummin *et al.* (2020) os anti-histamínicos são o segundo grupo farmacoterapêutico com maior taxa de aumento de exposições dos últimos 10 anos, aliando-se ao facto de, juntamente com os descongestionantes, serem dos fármacos mais usados em pediatria.

A histamina exerce efeitos sobre os músculos liso e cardíaco, sobre determinadas células endoteliais e nervosas, sobre as células secretoras do estômago e sobre células inflamatórias, quando, através de algum estímulo, se liberta dos mastócitos, ligando-se a recetores específicos localizados na membrana celular. Até ao momento estão identificados quatro recetores de histamina diferentes, designados de H<sub>1</sub> a H<sub>4</sub> (Katzung, 2017).

Para este trabalho apenas irão ser abordados os recetores H<sub>1</sub> pela relevância de toxicidade. Estes recetores estão associados à mediação da inflamação. As outras funções da histamina e do recetor H<sub>1</sub> incluem o controle do ciclo sono-vigília, cognição, memória e homeostase endócrina. A estimulação do recetor H<sub>1</sub> também causa vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e da broncoconstrição. A estimulação do recetor H<sub>1</sub>

da histamina cardíaca aumenta igualmente o tempo de condução nodal atrioventricular (Nelson, 2019).

### 1. Anti-histamínicos H<sub>1</sub> (1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> geração)

Os anti-histamínicos são fármacos que, em grande parte, não requerem receita médica para a sua aquisição. Possuem ampla aplicação no tratamento de condições como anafilaxia, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite de *stress* e outros distúrbios mediados pela histamina. Além disto, são usados para o alívio sintomático dos sintomas de alergia, como na rinite alérgica, urticária, e estão incluídos em muitas preparações combinadas para tosse e/ou constipações. Alguns são, ainda, usados como hipnóticos (Nelson, 2019).

Relativamente ao efeito terapêutico, eficácia e segurança, os anti-histamínicos H<sub>1</sub> podem ser divididos em dois grupos, os de primeira geração ou sedantes, como difenidramina, hidroxizina e os de segunda geração ou não sedantes, como loratadina, desloratadina, cetirizina, azelastina, rupatadina, bilastina (Church, 2017).

#### i. *Farmacodinâmica*

Todos os fármacos denominados antagonistas da histamina H<sub>1</sub> conhecidos, funcionam como agonistas inversos e não são simplesmente antagonistas competitivos reversíveis, pois em vez de impedir a ligação da histamina ao seu recetor, característico de um antagonista competitivo clássico, estabilizam a forma inativa do recetor de histamina e mudam o equilíbrio para esta conformação inativa. Para uniformizar a denominação destes grupos de fármacos, o termo mais usado é anti-histamínico. Os anti-histamínicos H<sub>1</sub>, reduzem ou bloqueiam a ação da histamina através da ligação competitiva aos recetores H<sub>1</sub>, apresentando pouca afinidade para os recetores H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub>. Para além desta inibição da ação da histamina, os antagonistas dos recetores H<sub>1</sub>, exercem outras, como resultado da semelhança estrutural com os fármacos que exercem os seus efeitos nos

recetores colinérgicos, muscarínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, serotoninérgicos e os recetores dos anestésicos locais, podendo ter ou não ações benéficas (Nelson, 2019).

Os anti-histamínicos H<sub>1</sub> de 1<sup>a</sup> geração penetram prontamente na BHE, resultante da sua lipofilicidade ou pela falta de reconhecimento da glicoproteína P (gp-P) nas superfícies luminiais das células endoteliais vasculares no SNC, produzindo efeitos centrais, incluindo sedação. Os de 2<sup>a</sup> geração são seletivos periféricamente e têm um índice terapêutico mais alto. Não penetram bem no SNC devido à sua hidrofiliabilidade, ao peso molecular relativamente alto e reconhecimento pela bomba de efluxo da gp-P na superfície luminal do endotélio dos capilares cerebrais. Têm afinidades de ligação mais baixas para os locais dos recetores colinérgicos,  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos, comparativamente aos de 1<sup>a</sup> geração. Muitos são pró-fármacos que precisam ser convertidos no fígado em metabolitos hidrossolúveis (Nelson, 2019).

## ii. *Farmacocinética*

Os anti-histamínicos H<sub>1</sub>, geralmente, são bem absorvidos por via oral, atingindo o pico plasmático entre 1 hora, caso da difenidramina e cetirizina, e 2 a 4 horas após a administração, ocorrendo o seu efeito máximo algumas horas após este pico. Em doses altas, a absorção é prolongada pelo efeito anti-muscarínico no TGI (Nelson, 2019).

Distribuem-se amplamente por todo o corpo, tendo os de 2<sup>a</sup> geração fraca distribuição no SNC, exercendo menos efeitos sedativos, comparativamente aos de 1<sup>a</sup> geração que se distribuem facilmente pelo SNC e ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (Nelson, 2019).

A biotransformação é hepática, com exceção da cetirizina, fexofenidramina e a levocetirizina, e a eliminação renal, com exceção da fexofenadina que apresenta maior excreção biliar. Segundo Nelson (2019) o tempo de semivida e a duração de ação para este grupo farmacoterapêutico é variável, tal como observado na Tabela 8.

Tabela 8: Propriedades farmacocinéticas anti-histamínicos H<sub>1</sub>, adaptado de Nelson (2019).

	<i>Anti-histamínico H<sub>1</sub></i>	<i>Tempo ½ vida (horas)</i>	<i>Duração de ação (horas)</i>
<i>1ª geração</i>	Clorfeniramina	12 - 43	24
	Difenidramina	3 - 14	12
	Doxilamina	10 - 11	
	Hidroxizina	13 - 27	24
	Prometazina	9 - 16	4 - 6
<i>2ª geração</i>	Fexofenadina	9 - 20	12 - 24
	Cetirizina	6,5 - 10	12 - 24
	Desloratadina	21 - 27	> 24
	Levocetirizina		> 24
	Loratadina	3 - 20	24

### iii. Dose tóxica

As doses potencialmente fatais são relatadas com grande variabilidade na literatura. Em geral, é observada toxicidade quando é ingerida a quantidade 3 a 5 vezes superior à dose terapêutica. Sabe-se se que as crianças são mais sensíveis aos efeitos tóxicos, quando comparadas com os adultos. Tal como esperado, o quadro clínico da intoxicação aguda por anti-histamínicos H<sub>1</sub> de 1ª geração é mais grave do que os de 2ª geração (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

### iv. Quadro clínico na intoxicação

Como visto anteriormente, os tempos de semividas dos anti-histamínicos são altamente variáveis, originando, em casos de intoxicação, duração dos quadros clínicos incertos. Os efeitos anticolinérgicos, como redução do TGI, podem levar ao prolongamento da duração do quadro pelo atraso na absorção e eliminação do fármaco. A fisiopatologia da intoxicação aguda deste grupo farmacoterapêutico é uma extensão dos efeitos terapêuticos e adversos esperados. Em caso de sobredosagem a maioria dos pacientes apresenta sintomas entre 1 a 4 horas (Nelson, 2019).

Relativamente aos de 1ª geração, uma intoxicação leve pode conduzir a alterações a nível neurológico, como sonolência, que pode evoluir até convulsão, em caso de intoxicação

grave e nas primeiras horas após exposição, especialmente na idade pediátrica. Podem apresentar, ainda, excitação, irritabilidade ou ataxia, alucinações e uma série de sintomatologia associado ao síndrome anticolinérgico (ver Tabela 1) (Varney *et al.*, 2016). Quadros graves podem apresentar psicose, rabdomiólise, síndrome neuroléptica maligna, coma prolongado e íleo paralítico (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018; Nelson, 2019).

Já nos de 2ª geração, como já foi sendo abordado, os pacientes evoluem com quadros clínicos leves na maior parte das vezes, ou com sonolência ou agitação, cefaleia e distúrbios gastrintestinais. Há relatos raros de alterações a nível cardíaco, como arritmias ou aumento do tempo QT com a loratadina e cetirizina (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

#### v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

Tal como para os fármacos analisados até ao momento, o diagnóstico da intoxicação por anti-histamínicos H<sub>1</sub> tem por base o historial clínico de exposição e sintomatologia associada. A determinação por análise de amostras de sangue ou urina através de cromatografia e/ou espectroscopia fornece concentrações de anti-histamínicos, mas são mais úteis em situações médico-legais ou forenses. É improvável que o tempo de resposta, geralmente necessário, forneça resultados no momento da avaliação inicial. Além disso, os testes quantitativos não contribuem para a indicação de medidas terapêuticas ou previsão quanto à gravidade e prognóstico e o tratamento é baseado no alívio ou correção de sinais ou sintomas tóxicos e não deve depender de um resultado de concentração que não se correlaciona com a toxicidade. Nos casos mais graves, a gasometria arterial, a glicemia, os eletrólitos, monitorização cardíaca, oximetria e a determinação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) são úteis no acompanhamento da evolução (Nelson, 2019).

Deve ser realizada a avaliação da concentração sérica de acetaminofeno, pois estes são utilizados concomitantemente em produtos para tosse e constipações (Nelson, 2019).

vi. *Tratamento*

Para este grupo farmacoterapêutico não existe antídoto específico, logo o tratamento da intoxicação visa a descontaminação gastrointestinal, se a janela de tempo assim o permitir, e alívio de sintomas decorrentes da intoxicação, logo a triagem deve ser realizada o mais breve possível. Complicações graves são inicialmente indistinguíveis daqueles que terão uma evolução leve (Nelson, 2019).

A descontaminação gastrointestinal é recomendada em pacientes com ingestão de doses potencialmente tóxicas de anti-histamínicos H<sub>1</sub> com a utilização de carvão ativado por via oral, sendo mais eficaz até 1 hora após ingestão (Nelson, 2019).

Pacientes com hipotensão devem receber fluidos isotônicos, como solução de cloreto de sódio a 0,9% ou solução de Ringer lactato. Caso não seja suficiente para normalizar o valor, recorrer a uma solução hipertônica de bicarbonato de sódio (Varney *et al.*, 2016).

A hipertermia deve ser tratada por métodos físicos, com remoção de camadas de roupa, abaixamento da temperatura ambiente, uso de esponjas ou compressas frias (Nelson, 2019).

Em caso de agitação e delírio, estes devem, inicialmente, ser tratados num ambiente calmo e apaziguador. Caso não seja suficiente, tratar com fisostigmina que reverte eficazmente o quadro anticolinérgico. Em crianças, deve ser administrada uma dose de carga de 0,5mg de fisostigmina IV durante 5 a 10 minutos e repetida em intervalos de 10 minutos até restabelecer normalidade (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). A utilização deste fármaco por parte dos clínicos conduz a algumas discrepâncias, pois não é concordante quanto aos riscos da sua utilização, podendo ocorrer vômitos, bradicardia e convulsões. Segundo Boley and Stellpflug (2019) o seu uso está associado a uma diminuição da necessidade de intubação, quando comparado com o grupo que não recebeu tratamento. Além deste fator, verificou-se que a sua utilização não resultou num aumento dos efeitos adversos.

Se o quadro evoluir para convulsões e/ou os casos de agitação e delírio podem ser revertidos pela ação de uma benzodiazepínico IV, tal como evidenciado Tabela 7 (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018; Nelson, 2019).

No caso de ocorrerem complicações cardíacas, como anormalidades na condução cardíaca pode ser administrada uma dose de carga de bicarbonato de sódio intravenosamente (Varney *et al.*, 2016).

A nefrotoxicidade associada à rabdomiólise pode ser evitada com o uso precoce de NaCl a 0,9%, de modo a obter um débito urinário de 1-3 mL/kg/h. Uma vez estabelecida a rabdomiólise induzida por anti-histamínicos, o tratamento passa por administração de fluidos por via IV. A alcalinização urinária não está indicada, sendo apenas reservada quando o pH urinário é inferior a 6,5 (Nelson, 2019).

#### vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Varney *et al.* (2016) avaliaram, em porcos, o tratamento da hipotensão causada por difenidramina com emulsão lipídica IV comparativamente ao uso de bicarbonato de sódio. A emulsão lipídica intravenosa, composta por dois tipos de lípidos, designadamente por triglicerídeos e por fosfolípidos, mostrou-se um eficaz agente para tratamento de sobredosagem de fármacos lipofílicos. Neste estudo, concluiu-se que para a maior parte dos parâmetros cardíacos, como a pressão arterial e a pulsação, os resultados foram semelhantes, variando apenas a pressão arterial média e a pressão sistólica, nas quais os valores nos casos tratados com emulsão lipídica intravenosa eram, comparativamente aos de bicarbonato de sódio, mais favoráveis.

#### 2. Descongestionantes simpaticomiméticos

São exemplos de descongestionantes nasais simpaticomiméticos a efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, adrenalina.

i. *Farmacodinâmica*

Os descongestionantes simpaticomiméticos reduzem a congestão nasal através do estímulo dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos no músculo liso, promovendo a constrição dos vasos sanguíneos, levando a uma diminuição da resistência do fluxo de ar. Ambos os subtipos de recetores adrenérgicos  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  estão ligados a uma proteína Gq que ativa a contração do músculo liso. A administração tópica prolongada produz congestão nasal medicamentosa após a descontinuação (Nelson, 2019).

A fenilefrina é um agonista direto do recetor  $\alpha_1$ -adrenérgico com muito pouca atividade agonista  $\beta$ -adrenérgica em doses terapêuticas. A pseudoefedrina e efedrina são agonistas dos recetores  $\alpha_{1,2}$ -adrenérgicos e  $\beta_{1,2}$ -adrenérgicos de ação mista direta e indireta não específica, sendo a pseudoefedrina o isómero da efedrina com apenas 25% da atividade (Nelson, 2019).

ii. *Farmacocinética*

Os descongestionantes simpaticomiméticos são farmacologicamente ativos após administração oral ou tópica, sendo absorvidos rapidamente pelo TGI e o pico máximo ocorre 2 a 4 horas após ingestão. A sua metabolização é hepática, através da enzima monoamina oxidase, e a sua eliminação é renal. No caso da pseudoefedrina, o tempo de semivida é mais curto em crianças, a sua eliminação é dependente do pH urinário e existe eliminação através do leite materno, não impossibilitando, contudo, a sua administração durante a amamentação (Nelson, 2019). O tempo de semivida da efedrina em doses terapêuticas é de 6 horas. A duração de ação de cada um destes compostos está evidenciada na Tabela 9.

Tabela 9: Duração de ação dos descongestionantes simpaticomiméticos (adaptado de Nelson, 2019).

<i>Descongestionante simpaticomimético</i>	<i>Duração de ação (horas)</i>
<i>Efedrina</i>	3 – 5
<i>Pseudoefedrina</i>	3 – 4
<i>Fenilefedrina</i>	1

iii. *Dose tóxica*

A dose tóxica varia de acordo com o fármaco. A efedrina e pseudoefedrina podem apresentar toxicidade a partir do dobro da dose terapêutica (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

Após uma sobredose de descongestionante desta classe, a sintomatologia apresentada é associada à estimulação simpaticomimética com envolvimento do SNC, devido a ação direta nos recetores  $\alpha$  e  $\beta$ , levando a hipertensão, taquicardia ou bradicardia reflexa (ver Tabela 1). Psicose, agitação e comportamento maníaco são, também, relatados com ingestão aguda. Casos graves são incomuns, mas podem originar convulsões alucinações e arritmias cardíacas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico de toxicidade por descongestionantes simpaticomiméticos é clínico e pode resultar do histórico de exposição. A pesquisa no sangue ou na urina pode ser obtida para fins de investigação, em abuso infantil ou em estudos forenses para determinar a causa da morte, pois a determinação destes agentes não é fundamental no tratamento da intoxicação (Nelson, 2019).

O ECG deve ser realizado para a determinação de arritmias cardíacas nos casos graves e pode ser considerado realizar uma TC em pacientes com alterações neurológicas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vi. *Tratamento*

Os descongestionantes simpaticomiméticos não têm antidoto, logo o tratamento da intoxicação envolve medidas de descontaminação e tratamento sintomático. A descontaminação do TGI com carvão ativado é recomendada em pacientes com ingestões potencialmente tóxicas e se esta for até 1 hora, dada a rápida absorção dos compostos. A administração de carvão ativado pode ser realizada algumas horas após a ingestão em casos de preparações de liberação modificada (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018; Nelson, 2019). As técnicas de aumento da taxa de excreção renal e/ou lavagem intestinal não são indicadas (Nelson, 2019).

Sintomatologia de agitação extrema, convulsões e psicose devem ser tratadas inicialmente com administração de oxigênio e fármacos benzodiazepínicos por via IV (ver Tabela 7) ou fármacos antipsicóticos (Cakmak *et al.*, 2020).

Em caso de persistência da hipertensão recomenda-se a utilização de fentolamina, um antagonista  $\alpha$ -adrenérgico não seletivo (Nelson, 2019).

3. Descongestionantes imidazólicos

Os descongestionantes imidazólicos mais usados são oximetazolina, xilometazolina, nafazolina e tramazolina.

i. *Farmacodinâmica*

Os descongestionantes imidazólicos têm afinidade seletiva para os recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos centrais e periféricos nos vasos sanguíneos e fixam-se a outros locais independentes dos recetores, os locais imidazolínicos. Até ao momento são reconhecidas três classes de recetores imidazolínicos. Os recetores de imidazolina I1 medeiam a ação inibitória dos xenobióticos de imidazolina para reduzir a pressão arterial, o recetor de imidazolina I2 é um importante local de ligação para monoamina oxidase, e o recetor

imidazolina I3 regula a secreção de insulina das células pancreáticas (Lowry and Brown, 2014).

O mecanismo de toxicidade é através do agonismo  $\alpha_2$  central, na qual ocorre uma depleção das catecolaminas, levando à depressão do sistema nervoso central, juntamente com bradicardia e hipotensão. Na sobredosagem, ocorre também estimulação transitória dos recetores  $\alpha_1$  periféricos e  $\alpha_2$  pós-sinápticos, causando uma breve libertação de catecolaminas, o que leva a uma hipertensão transitória precoce (Norman and Nappe, 2021).

## ii. *Farmacocinética*

Os descongestionantes imidazólicos são rapidamente absorvidos por via oral e/ou nasal. O tempo de semivida destes fármacos é de 2 a 4 horas, produzindo um rápido efeito terapêutico, com 60% da eficácia 20 minutos após administração. A oximetazolina é o único composto deste grupo com uma duração de ação superior a 8 horas, tendo os restantes uma duração de ação de, aproximadamente, 4 horas (Nelson, 2019). Distribuem-se por todos os tecidos, tendo tropismo para a musculatura lisa. O seu metabolismo é hepático e a eliminação é por via renal (Zucoloto *et al.*, 2017).

## iii. *Dose tóxica*

A dose tóxica por via oral não está estabelecida. Em crianças entre 3 a 6 anos, quantidades de 1 a 2 ml de soluções para uso nasal, utilizadas por via oral podem causar toxicidade severa. Em crianças menores de 3 anos, 1 a 2 gotas destas mesmas substâncias, por via oral, nasal ou ocular podem causar toxicidade. Uso superior a 5 dias pode produzir efeitos adversos como tonturas, náuseas, cefaleias, e congestão nasal medicamentosa (efeito *rebound*) (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

A sintomatologia da intoxicação é iniciada em 30 a 60 minutos após a ingestão ou aplicação tópica e, geralmente, desaparece até 36 horas (Norman and Nappe, 2021).

Uma intoxicação leve é caracterizada por sintomas como taquicardia, agitação, palidez, diaforese, sonolência e ataxia (Lowry and Brown, 2014). Já no caso de intoxicações graves, desenvolve-se hipotensão ou hipertensão, bradicardia, hipotermia, hiporreflexia, podendo evoluir para coma e apneia (Zucoloto *et al.*, 2017). As crianças são particularmente sensíveis aos efeitos dos descongestionantes imidazólicos (Nelson, 2019).

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico de intoxicação por descongestionantes imidazólicos passa pelas mesmas etapas dos descongestionantes simpaticomiméticos, analisados no ponto anterior.

vi. *Tratamento*

Como a absorção é muito rápida, o esvaziamento gástrico e administração de carvão ativado não estão indicados. O tratamento passa pelas medidas de suporte e alívio sintomático (Zucoloto *et al.*, 2017).

A bradicardia é, normalmente, revertida sem necessidade de intervenção farmacológica, mas se resultar em instabilidade hemodinâmica, administra-se atropina IV na dose de 0,02 mg/kg (Zucoloto *et al.*, 2017). A hipertensão arterial é passageira e, normalmente, melhora espontaneamente, podendo ser seguida de hipotensão. No caso de hipertensão sintomática pode ser administrado um antagonista  $\alpha$ -adrenérgico de ação curta, como a fenolamina. A terapia anti-hipertensiva inicial pode exacerbar a toxicidade e só deve ser reservada para os casos em que a hipertensão grave representa um risco ou perigo de dano ao órgão-alvo (Nelson, 2019). Em casos de hipotensão grave pode administrar-se uma

solução salina a 0,9%, IV, na dose de 10 a 20 mL/kg (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Se houver suspeita de ingestão de quantidades potencialmente tóxicas, mesmo assintomáticos, deve-se manter observação clínica nas primeiras 6 horas. (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Nadeau *et al.* (2019) sugerem a administração de naloxona em pediatria, um antídoto largamente utilizado, para reverter os sintomas depressores do SNC, tendo como efeito adverso a possibilidade de hipertensão. Os relatos de eficácia não são concordantes entre os investigadores, mas a dose administrada foi diferente entre estudos (Lowry and Brown, 2014).

Para Seger and Loden (2018) há variabilidade na resposta cardiovascular e do SNC à naloxona em crianças com toxicidade por clonidina (derivado imidazólico). A reversão dos sintomas depende do tônus simpático basal, dose de clonidina ingerida e dose de naloxona administrada. Os autores concluíram que uma dose alta de naloxona (10 mg IV) deve ser administrada em todas as crianças com toxicidade resultante de clonidina, pois não se verificou aumento de reações adversas. Para os estudos que demonstraram ineficácia a reverter a toxicidade deste composto, os autores defendem que a dose administrada era muito baixa.

Alguns trabalhos avaliaram a utilização de agentes antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos como atipamezol, tolazolina, idazoxano e ioimbina para reverter os efeitos sedativos e analgésicos em animais. Estes fármacos estão aprovados apenas em uso veterinário e, além do mecanismo anterior, os estudos indicaram que o atipamezol e ioimbina podem ter afinidade para os recetores imidazólicos (Lowry and Brown, 2014).

Penttila *et al.* (2004) demonstraram, em humanos, que o atipamezol é capaz de reverter rapidamente e com segurança os efeitos dos agonistas  $\alpha_2$ . No entanto, devido às diferenças

farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre agonistas e antagonistas, altas doses de atipamezol podem causar hipertensão ou taquicardia.

Os estudos clínicos destes agentes em animais encontraram terapia antidotal eficaz, sendo necessário mais pesquisa acerca da segurança da utilização em humanos, quando ocorrem sobredosagens de imidazolinas e agonistas  $\alpha_2$  (Ahmad *et al.*, 2015)

## V. Broncodilatadores

Os broncodilatadores são fármacos simpaticomiméticos que atuam através da interação com recetores adrenérgicos do tipo  $\beta_2$ . Existem recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos em diversos órgãos do corpo, desempenhando, por isso diferentes papéis. Importa perceber a localização destes recetores e respetiva função desempenhada, de modo a relacionar os sinais da intoxicação com a sintomatologia apresentada, evidenciada na Tabela 10 (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018; Nelson, 2019).

Segundo Dayasiri *et al.* (2020), este grupo farmacoterapêutico é o terceiro com mais relatos de intoxicações em crianças. Os fármacos escolhidos para serem abordados neste trabalho foram o formoterol, salbutamol e a terbutalina.

### 1. Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos

#### i. Farmacodinâmica

A ação broncodilatadora imediata dos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos passa pelos mecanismos que induzem o relaxamento do musculo liso nos brônquios, evitando o broncospasmo (Almadhoun and Sharma, 2021).

Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos ativam a enzima adenilciclase que transforma ATP em monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc tem como funções a redução de  $\text{Ca}^{2+}$  no citosol, necessário para que haja contração da musculatura brônquica, ativa a fosforilase que favorece o relaxamento das proteínas contráteis, e ativa a bomba de

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, promovendo o influxo de potássio para dentro da célula, consumindo ATP (Doymaz and Schneider, 2018).

Para exercerem a sua função, os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos podem: i) ativar diretamente os recetores  $\beta$ -agonistas de curta duração (SABA, do inglês *short-acting  $\beta$ -agonist*), exemplo do salbutamol; ii) permanecer como depósito na membrana e promover o seu efeito de forma sustentada, como o formoterol; ou iii) interagir com um local auxiliar do recetor-específico, como o salmeterol, também denominados de  $\beta$ -agonistas de longa duração (LABA - do inglês *long-acting  $\beta$ -agonists*). O efeito prolongado destes últimos pode ser atribuído às cadeias longas na estrutura molecular, que aumentam a lipofilidade permitindo a sua retenção na bicamada fosfolipídica das membranas celulares (Williams and Rubin, 2018).

Os recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos também estão presentes no endotélio dos vasos sanguíneos, mastócitos e glóbulos brancos envolvidos em respostas inflamatórias, incluindo eosinófilos e linfócitos. Isso explica os vários efeitos além da broncodilatação que são exibidos, como:

- anti-inflamatório, pela inibição da libertação de leucotrienos e histamina dos mastócitos pulmonares;
- redução do edema e exsudação de plasma, por redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos;
- aumento da secreção de muco;
- diminuição da transmissão parassimpática;
- antitússico, pela inibição da libertação da acetilcolina (Williams and Rubin, 2018).

Em doses altas estes fármacos podem ter efeitos sobre os recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos.

Tabela 10: Funções dos recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos (adaptado de Williams and Rubin, 2018).

	<b>Local/Órgão</b>	<b>Função</b>
<b>Recetor <math>\beta_2</math>-adrenérgico</b>	Coração	Aumento da frequência cardíaca Aumento da contratilidade
	Fígado	Aumento da glicogenólise Aumento da glicogénese
	Musculo esquelético	Aumento da glicogenólise Vasodilatação
	Músculo liso (brônquios, bronquíolos, TGI, útero)	Relaxamento

## ii. Farmacocinética

Apesar do mecanismo da farmacodinâmica ser semelhante entre os diversos fármacos, os parâmetros farmacocinéticos são variáveis e, desta forma, serão abordados de forma individual (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos são bem absorvidos quer por via oral, quer via inalatória.

Relativamente ao salbutamol, quando administrado por via inalatória cerca de 30% da dose atinge as vias respiratórias inferiores, onde o restante fica retido no inalador ou na orofaringe onde é posteriormente deglutido. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem 2 a 5 horas após a inalação e 2 a 2,5 horas após ingestão. A ligação a proteínas plasmáticas é de 10%. A semivida é entre 4 a 6 horas. O seu metabolismo é hepático e é excretado, maioritariamente, na urina sob a forma inalterada ou sob a forma de éster 4'-O-sulfato (salbutamol 4'-O-sulfato). Pode ocorrer também eliminação através das fezes (Ammari *et al.*, 2020).

Quando administrado por via inalatória, a terbutalina tem uma absorção inferior a 10% e por via oral de cerca de 10 a 15%. A metabolização é hepática, formando-se conjugados inativos e o tempo de semivida varia entre 16 a 20 horas. Com a administração parenteral, 60% da dose é excretada na urina na forma inalterada (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

O formoterol é um fármaco com boa absorção, cerca de 90% da dose inalada é rapidamente absorvida. A ligação às proteínas plasmáticas não é muito extensa, entre 61

a 64%. É inicialmente metabolizado por via da glucuronidação e totalmente eliminado pela urina e através das fezes, na qual 6 a 9% na forma inalterada (Tashkin, 2020).

iii. *Dose tóxica*

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2018) as doses tóxicas para os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos são as descritas na Tabela 11.

*Tabela 11: Dose tóxica dos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos (adaptado de Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).*

<i>Fármaco</i>	<i>Dose tóxica</i>
<i>Salbutamol</i>	0,7 mg/kg
<i>Terbutalina</i>	1 mg/kg
<i>Formoterol</i>	1,5 $\mu$ g/kg

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

Nas intoxicações agudas por agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos os sintomas mais comuns são taquicardia sinusal, tremores, agitação, hipertensão arterial, taquipneia, náuseas e vômitos. Analiticamente é comum ocorrer hiperglicemia, devido ao estímulo de glicogênese e glicogenólise, mas em intoxicações prolongadas pode resultar apenas em hipoglicemia e hipocalemia devido ao aumento do AMPc que promove o influxo de potássio para o meio intracelular, originando alterações de condução no tecido cardíaco e muscular (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Nos casos de intoxicações graves, é manifestada hipotensão arterial e arritmias, nível de consciência alterado, redução do volume de diurese e convulsões. Analiticamente pode detetar-se acidose, hipomagnesemia e hipofosfatemia, devido ao deslocamento de magnésio e fosfato para o compartimento intracelular durante o período de hiperglicemia. Pode ocorrer elevação da troponina e creatina fosfoquinase muscular e cardíaca. Casos raros de isquemia miocárdica e enfarte também foram relatados (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico de intoxicação por agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos é realizado com base na história de exposição e mediante a sintomatologia apresentada. Os testes quantitativos não contribuem para o prognóstico da gravidade esperada (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Na suspeita de ingestão de uma dose potencialmente tóxica é importante realizar ECG, pois, como visto anteriormente, a estimulação dos recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos no coração pode provocar complicações cardíacas. Em caso de alterações cardíacas compatíveis com isquemia deve realizar-se o doseamento de troponina e creatina fosfoquinase muscular e cardíaca. Doseamento de eletrólitos séricos, nomeadamente fósforo, magnésio e potássio, e da glicemia devem ser monitorizados, de modo a identificar precocemente alterações e proceder à correção das mesmas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vi. *Tratamento*

Não existe antidoto para este grupo farmacoterapêutico, por isso o tratamento da intoxicação por agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, passa pelas medidas de descontaminação e alívio de sintomas.

No caso dos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos as medidas de descontaminação não devem ser consideradas de forma rotineira, devido ao risco aumentado de bronco-aspiração. Indução do vômito não é aconselhada em crianças pelo mesmo risco. Para isso, é avaliado se a dose potencialmente ingerida é capaz de provocar uma intoxicação grave com risco de vida, se o paciente não apresenta alteração do nível de consciência e se o tempo decorrido entre exposição e hospitalização é inferior a 1 hora. Caso se verifiquem estas situações, administrar carvão ativado por via oral ou sonda nasogástrica (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

A hipotensão deve ser tratada com administração de fluidos isotónicos, como NaCl a 0,9% em volumes de 20 mL/kg. Se esta persistir, e como é resultado da ação

vasodilatadora dos recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos, deve administrar-se um fármaco com efeito  $\alpha$ -adrenérgico, como a adrenalina. A sintomatologia associada ao SNC, como agitação e/ou convulsões deve ser tratada com recurso a benzodiazepinas (ver Tabela 7). A hiperglicemia, normalmente, não requer tratamento, pois é transitória. A hipocalcemia também é revertida espontaneamente, mas se estiver associada a alterações cardíacas deve ser tratada com reposição de potássio. Esta reposição deve ter em conta a redistribuição de potássio quando os efeitos  $\beta$ -adrenérgicos terminarem (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

## **VI. Anticonvulsivantes**

Em idade pediátrica, os anticonvulsivantes apresentam-se como o segundo maior grupo farmacoterapêutico envolvido em intoxicações (Dayasiri *et al.*, 2020). De acordo com Gummin *et al.* (2020) os anticonvulsivantes são dos grupos farmacoterapêuticos com maior taxa de crescimento de intoxicações nos últimos 10 anos.

### 1. Carbamazepina

#### i. *Farmacodinâmica*

A carbamazepina é um agente antiepiléptico utilizada para as crises parciais (simples e complexas) com e sem generalização secundária, crises tónico-clónicas generalizadas, bem como formas mistas destes tipos de crises (Alrashood, 2016).

O seu principal mecanismo de ação passa pela prevenção da descarga repetitiva dos potenciais de ação dependentes do sódio, em neurónios despolarizados, via bloqueio dos canais de sódio dependentes do uso e da voltagem (Sills and Rogawski, 2020).

ii. *Farmacocinética*

A carbamazepina é absorvida pelo TGI de forma lenta e irregular obtendo o pico plasmático entre 6 a 24 horas após a exposição, sendo possível de, em caso de formas farmacêuticas de liberação prolongada, a absorção ser estendida até 96 horas (Djordjevic *et al.*, 2017).

A carbamazepina é metabolizada no fígado pela ação da isoenzima CYP3A4, formando um metabolito que é farmacologicamente tão ativo quanto o fármaco original, a carbamazepina-10,11-epóxido. O metabolito é depois convertido quase na sua totalidade num metabolito inativo, *trans*-10,11-diolcarbamazepina, através da enzima epóxido hidrolase, antes de ser excretado na urina sob a forma de um glucuronídeo biologicamente inativo. Outro caminho de metabolização é a hidroxilação da carbamazepina e formação de compostos inativos. Os mecanismos aqui abordados são representados na Figura 7 (Djordjevic *et al.*, 2017).

O tempo de semivida é variável, inicialmente de 18 a 55 horas, e de 5 a 26 horas com o uso prolongado. Tem uma ligação a proteínas plasmáticas de 75 a 85%. A eliminação do composto é maioritariamente pela via urinária, cerca de 70% e 28% nas fezes. Cerca de 1 a 3% é eliminado como fármaco inalterado e 1% na forma de epóxido (Djordjevic *et al.*, 2017).

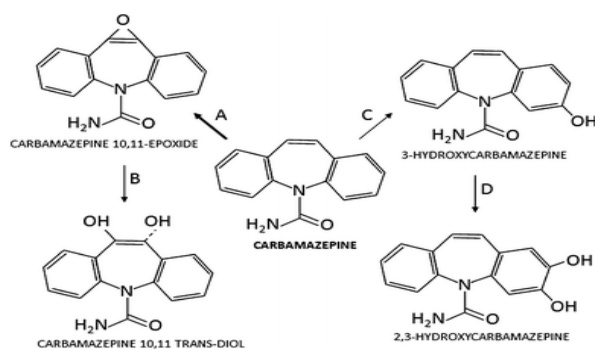


Figura 7: Metabolização da carbamazepina (retirado de Djordjevic *et al.*, 2017).

iii. *Dose terapêutica/dose tóxica*

Para crianças com menos de 6 anos a dose terapêutica é de 10 a 35 mg/kg/dia, enquanto para crianças entre 6 a 12 anos é de 200 a 1000 mg/dia. Relativamente às concentrações séricas de fármaco, estas variam entre 4 a 12 mg/L (Acikgoz *et al.*, 2016; Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

A dose tóxica ao qual correspondem os sintomas leves é de 12 a 20 mg/L, enquanto que níveis entre 20 a 30 mg/L são considerados quadros moderados de intoxicação e acima de 30 mg/L são considerados intoxicações com manifestações graves (Acikgoz *et al.*, 2016).

Tabela 12: Doseamento sérico de carbamazepina (adaptado de Acikgoz *et al.*, 2016).

<i>Dose Terapêutica</i>	<i>Intoxicação leve</i>	<i>Intoxicação moderada</i>	<i>Intoxicação grave</i>
4 a 12 mg/L	12 a 20 mg/L	20 a 30 mg/L	> 30 mg/L

iv. *Quadro clínico na intoxicação*

A maior parte das manifestações tóxicas pode estar relacionada com os efeitos anticolinérgicos e depressores do SNC (Acikgoz *et al.*, 2016). Uma intoxicação leve a moderada é caracterizada por ataxia, nistagmo, oftalmoplegia, distúrbios do movimento, midríase e taquicardia. Nas intoxicações graves pode ocorrer mioclonia, choque, hipertermia, coma e paragem respiratória (Karaman *et al.*, 2017).

Como visto anteriormente, a absorção do fármaco não é regular e, por isso, as manifestações de toxicidade podem aparecer várias horas após a exposição (Karaman *et al.*, 2017).

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico de intoxicação por carbamazepina é realizado com base na história de exposição e na sintomatologia associada. Para isso deve proceder-se à avaliação sérica da carbamazepina e do seu metabolito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido. Como a sua

absorção é irregular e pode ser prolongada, este doseamento deve ser repetido a cada 4/6 horas de modo a melhor prever a toxicidade associada (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Para avaliação da toxicidade esperada devem, além da avaliação sérica do composto, realizar-se a avaliação do grau de depressão do SNC, determinação de parâmetros analíticos como glicose, pH e lactato e avaliação da temperatura corporal (Acikgoz *et al.*, 2016).

#### vi. *Tratamento*

Para este fármaco não existe antídoto, sendo o tratamento da intoxicação sintomático associado a medidas de descontaminação (Zucoloto *et al.*, 2017).

Se decorridas até duas horas após a exposição pode realizar-se lavagem gástrica e/ou administração de carvão ativado em doses repetidas (Zucoloto *et al.*, 2017).

No caso de sintomatologia associada, realiza-se tratamento de suporte. As benzodiazepinas estão indicadas para reverter os sintomas anticolinérgicos e no controle de convulsões (ver Tabela 7). Nos casos mais graves, pode realizar-se hemodiálise, pois demonstra elevada eficácia na depuração do fármaco e metabolitos (Zucoloto *et al.*, 2017)

Mesmo sem sintomatologia aparente os pacientes devem ser observados por um período de 6 horas após ingestão e até 12 horas no caso de formas farmacêuticas de liberação modificada (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

#### vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Mochizuki *et al.* (2016) reportaram a utilização de lavagem gástrica decorridas mais de 2 horas após a ingestão de grandes quantidades de carbamazepina e, simultaneamente, de sumo de uva. Este sumo parece ter um efeito inibitório do citocromo P450, o que leva a um aumento da biodisponibilidade do fármaco, aliado à diminuição dos movimentos

peristálticos causados pelo composto, podendo resultar num aumento do período de concentrações tóxicas do composto. Nesta situação, os autores demonstraram que a lavagem gástrica pode ser uma técnica viável, mesmo quando o tempo que decorreu desde a administração é superior a 2 horas, pois ainda existe conteúdo gástrico que pode ser absorvido.

Mais tarde, Osuntokun *et al.* (2020) estudaram os efeitos da administração concomitante de carbamazepina e extratos de semente de uva na toxicidade hepática de ratos. Esta semente é constituída por proantocianidinas que são compostos fenólicos da família dos flavonoides. Esta natureza polifenólica permite uma libertação facilitada de protões, exibindo, assim, uma substancial atividade antioxidante. Obtiveram como resultados a redução significativa na concentração de MDA e de fosfatase alcalina (ALP), aumento das atividades de SOD e catalase e diminuição significativa da atividade de ALP. Com estes resultados os autores concluíram que a utilização destes extratos de semente de uva pode servir como um potencial agente terapêutico na hepatotoxicidade induzida pela carbamazepina.

Já Akorede *et al.* (2020) avaliaram a toxicidade dos parâmetros reprodutores de um outro antioxidante, a vitamina C, em ratos. A administração concomitante de vitamina C e carbamazepina revelou uma contagem superior, maior motilidade e menor anormalidade na cauda dos espermatozoides, quando comparado com a administração de carbamazepina. A concentração de MDA foi significativamente mais baixa no grupo com administração de vitamina C. As enzimas SOD e catalase demonstraram maior atividade. Perante estes resultados os autores concluíram que a administração crónica de carbamazepina pode trazer complicações a nível reprodutor em ratos, podendo a vitamina C ser útil na proteção destes mesmos efeitos adversos pela sua atividade antioxidante.

## 2. Ácido valproico

O ácido valproico é uma substância conhecida pelas suas propriedades anticonvulsivas, sendo eficaz em monoterapia ou terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais complexas, ausências ou crises de tipo misto (Sills and Rogawski, 2020).

i. *Farmacodinâmica*

O mecanismo de ação do ácido valproico ainda não está totalmente estabelecido, mas julga-se que está relacionado com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA), resultantes da inibição da enzima GABA-transaminase. O seu mecanismo pode também estar associado à inibição dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes, estabilizando a membrana e inibindo a condutividade responsável pelas crises epiléticas (Sills and Rogawski, 2020).

ii. *Farmacocinética*

O ácido valproico é rapidamente e completamente absorvido no TGI, ocorrendo o pico plasmático 3 a 4 horas após administração. Apesar deste pico rápido, o efeito terapêutico só é obtido ao fim de alguns dias de tratamento, facto justificado pelo aumento gradual dos níveis de GABA no cérebro. Atravessa a BHE e a barreira placentária. A sua metabolização é exclusivamente hepática, sendo a excreção maioritariamente renal, na qual menos de 3% é de forma inalterada, mas podendo ser hepática e pulmonar (Nelson, 2019). As suas reações de metabolização são glucuronidação,  $\beta$ -oxidação e, em menor escala, a oxidação. As reações adversas mais graves que podem levar à morte estão associadas a uma disfunção mitocondrial que leva à acumulação do metabolito tóxico 4-*ene*-ácido valproico que causa dano hepático (Collins-Yoder and Lowell, 2017).

Liga-se de forma extensa às proteínas plasmáticas, cerca de 90%. O tempo de semivida pode variar entre 6 a 16 horas, consoante a monoterapia ou terapia combinada com outros antiepiléticos (Nelson, 2019).

iii. *Dose terapêutica/tóxica*

A eficácia terapêutica do ácido valproico verifica-se com uma concentração plasmática entre os 40 e os 100 mg/L. A dose diária recomendada é 30 mg/kg nos lactentes e nas crianças até 3 anos, 30 - 40 mg/kg nas crianças com mais de 3 anos e 20 - 30 mg/kg nos

adolescentes e adultos. A dose terapêutica máxima pediátrica é 60 mg/kg/dia (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

Uma intoxicação leve é considerada uma ingestão entre 200 a 400 mg/kg, uma intoxicação moderada acima de 400 mg/kg e uma ingestão superior a 750 mg/kg é potencialmente fatal (Zucoloto *et al.*, 2017).

Relativamente às concentrações séricas, 450 mg/L corresponde a uma intoxicação moderada a grave e acima de 850 mg/L origina acidose metabólica e coma (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

#### iv. *Quadro clínico na intoxicação*

A sintomatologia associada à intoxicação é resultado da potenciação dos efeitos farmacológicos, resultando em depressão do SNC e desarranjos metabólicos (Mekonnen, 2019).

O quadro clínico de toxicidade aguda, apresenta normalmente desconforto gastrointestinal, sintomas neurológicos, como confusão, ataxia, letargia, desorientação e coma, miose, distúrbios metabólicos e ocasionalmente hipotensão com taquicardia e intervalo QT prolongado (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). As disfunções hepáticas são comuns dado a sua extensa metabolização hepática, podendo haver aumento das transaminases e encefalopatia. Pode ocorrer hipernatremia e hipocalcemia. O metabolismo do ácido valproico pode causar hiperamonemia, pois este leva à deficiente em L-carnitina, necessária para metabolizar os ácidos gordos. Este metabolismo esgota também a coenzima-A (CoA) necessária para incorporar amônia no ciclo da ureia, contribuindo assim para a hiperamonemia (Mekonnen, 2019).

Em intoxicações muito graves, com concentração sérica acima de 850 mg/L manifesta-se coma, depressão respiratória e hipotensão (Nelson, 2019).

v. *Exames/Diagnóstico laboratorial*

O diagnóstico é realizado de intoxicação por ácido valproico é realizado com base na história de exposição e na sintomatologia associada. Para esta confirmação pode ser realizado o doseamento sérico da substância ativa. Este doseamento deve ter em conta a existência de preparações de libertação modificada, e por isso deve ser feito de forma continua a cada 4 a 6 horas. Os eletrólitos devem ser monitorizados devido ao risco de hipernatremia, hipocalcemia, lactato sérico elevado e hiperamonemia. É importante determinar os parâmetros hepáticos e renais para avaliar a possível toxicidade dos mesmos, dada a sua metabolização e excreção (Mekonnen, 2019).

vi. *Tratamento*

O ácido valproico não possui antídoto específico, logo o tratamento da intoxicação inclui medidas de descontaminação e tratamento de suporte. Pode ser administrado carvão ativado, se o tempo entre ingestão e a hospitalização for inferior a 2 horas (Mekonnen, 2019). Se apresentar convulsões administrar benzodiazepina (ver Tabela 7). Em casos de hipotensão recorrer a hidratação inicialmente e compostos vasoativos, se necessário (Zucoloto *et al.*, 2017).

A L-carnitina está indicada em situações de hiperamonemia, de modo a reverter a acumulação de amónia (Mekonnen, 2019). Nos casos mais graves com coma, administrar naloxona, fármaco este com capacidade de reverter os efeitos depressores do SNC. A sua administração deve ter em conta que, além de reverter este efeito, pode inverter os efeitos antiepiléticos do ácido valproico (Zucoloto *et al.*, 2017).

Os pacientes devem ser monitorizados entre 6 a 12 horas depois de não manifestarem sinais e sintomas da intoxicação, dado ao tempo de semivida da substância (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018).

vii. *Novas abordagens terapêuticas*

Ghannoum *et al.* (2015) propuseram a remoção extracorporal do tóxico sempre que se verificava uma das seguintes situações: convulsões, coma, instabilidade hemodinâmica, disfunção hepática, edema cerebral, ingestões de 1 g/kg ou concentrações séricas superiores a 850 mg/kg. As complicações que podem resultar desta intervenção podem ser hipotensão, trombocitopenia associada a hemoperfusão, e, caso a concentração sérica de ácido valproico seja sub-terapêutica, ocorrência de convulsões.

Em casos muito graves pode ser necessário a utilização de diuréticos ou remoção extracorporal do composto, através de hemodiálise ou hemoperfusão (Alhagamhmad *et al.*, 2021).

Thomas *et al.* (2020), no seu estudo, utilizaram o meropenem numa paciente com suspeita de pneumonia por aspiração e intoxicação por ácido valproico. Está descrita interação medicamentosa entre os carbapenemos e o ácido valproico, resultando numa diminuição do seu efeito terapêutico. O mecanismo exato envolvido é desconhecido, mas suspeita-se de inibição enzimática. Esta interação demonstrou alguma eficácia no uso de carbapenemos como um antídoto para intoxicações por ácido valproico, mostrando ser uma opção viável quando é necessário tratamento concomitante para uma infeção bacteriana. Esta opção permite evitar o uso de procedimentos mais invasivos, como remoção extracorporal do tóxico.

Num estudo semelhante, Khobrani *et al.* (2018) demonstraram que a administração de meropenem num paciente com intoxicação com ácido valproico resulta na redução do tempo de sobrevivência do tóxico em cerca de 50 a 80%, acelerando, assim, a recuperação neurológica, minimizando a toxicidade associada e encurtando o tempo de internamento.

## **VII. Conclusão**

Os sintomas da intoxicação não são, muitas das vezes, específicos de um só composto, o que dificulta o diagnóstico e atrasa o início do tratamento. Como a detecção do composto tóxico, através de técnicas de análise, pode ser moroso, inviabiliza a intervenção médica. A história da exposição ao fármaco e a análise dos sinais e sintomas torna-se, por isso, fundamental.

O tempo entre a intoxicação e a hospitalização é um fator importante, pois determina o tipo de tratamento realizar. Algumas medidas de descontaminação, como administração de carvão ativado, indução do vômito ou administração de antídoto, podem não ser viáveis pouco tempo depois da intoxicação.

Como visto durante este trabalho, a maior parte dos fármacos não possui antídoto, tendo como consequência um tratamento que passa apelo alívio sintomático.

Apesar de, para a maioria dos compostos haver um tratamento padronizado, novas abordagens terapêuticas têm sido relatadas, algumas delas com resultados bastante positivos. É, por isso, necessária uma maior pesquisa nesta área de modo a disponibilizar mais alternativas aos clínicos na intervenção ao doente pediátrico intoxicado.

## VIII. Bibliografia

- Acikgoz, M.; Paksu, M. S.; Guzel, A., *et al.* (2016). Severe Carbamazepine Intoxication in Children: Analysis of a 40-Case Series. *Med Sci Monit*, 22pp. 4729-4735.
- Ahmad, S. A.; Scolnik, D.; Snehal, V., *et al.* (2015). Use of naloxone for clonidine intoxication in the pediatric age group: case report and review of the literature. *Am J Ther*, 22(1), pp. e14-16.
- Akakpo, J. Y.; Ramachandran, A.; Kandel, S. E., *et al.* (2018). 4-Methylpyrazole protects against acetaminophen hepatotoxicity in mice and in primary human hepatocytes. *Hum Exp Toxicol*, 37(12), pp. 1310-1322.
- Akorede, G. J.; Ambalia, S. F.; Hudub, M. I. G., *et al.* (2020). Protective effect of vitamin C on chronic carbamazepine-induced reproductive toxicity in male wistar rats. *Toxicol Rep*, 7pp. 269-276.
- Alhagamhmad, M.; Elarwah, A.; Alhassony, A., *et al.* (2021). Valproate-Induced Hyperammonemic Encephalopathy Following Accidental Ingestion in a Toddler. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 26(2), pp. 210-212.
- Almadhoun, K. and Sharma, S. (2021). Bronchodilators. *StatPearls*. Treasure Island (FL),
- Alrashood, S. T. (2016). Carbamazepine. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 41pp. 133-321.
- Ammari, W. G.; Oriquat, G. A. and Sanders, M. (2020). Comparative pharmacokinetics of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler either alone or connected to a newly enhanced spacer design. *Eur J Pharm Sci*, 147pp. 105304.
- Barros, C. M. and Stasi, L. C. D. (2012). *Farmacologia Veterinária*. Manole.
- Batchelor, H. K. and Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 79(3), pp. 395-404.
- Benson, B. E.; Hoppu, K.; Troutman, W. G., *et al.* (2013). Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*, 51(3), pp. 140-146.
- Bobati, S. S. and Naik, K. R. (2017). Therapeutic Plasma Exchange - An Emerging Treatment Modality in Patients with Neurologic and Non-Neurologic Diseases. *J Clin Diagn Res*, 11(8), pp. EC35-EC37.
- Boley, S. P. and Stellpflug, S. J. (2019). A Comparison of Resource Utilization in the Management of Anticholinergic Delirium Between Physostigmine and Nonantidote Therapy. *Ann Pharmacother*, 53(10), pp. 1026-1032.

- Cakmak; Ayse Gulden Gurses ; Hasan Kaya, *et al.* (2020). Brief psychotic disorder due to ephedrine. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 33: pp. 441-443.
- Church, M. K. (2017). Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*, 241pp. 321-331.
- Collins-Yoder, A. and Lowell, J. (2017). Valproic Acid: Special Considerations and Targeted Monitoring. *J Neurosci Nurs*, 49(1), pp. 56-61.
- Dayasiri, K.; Jayamanne, S. F. and Jayasinghe, C. Y. (2020). Accidental and Deliberate Self-Poisoning with Medications and Medication Errors among Children in Rural Sri Lanka. *Emerg Med Int*, 2020pp. 9872821.
- Djordjevic, N.; Jankovic, S. M. and Milovanovic, J. R. (2017). Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 42(5), pp. 729-744.
- Doymaz, S. and Schneider, J. (2018). Safety of Terbutaline for Treatment of Acute Severe Pediatric Asthma. *Pediatr Emerg Care*, 34(5), pp. 299-302.
- Ershad, M.; Ameer, M. A. and Vearrier, D. (2021). Ibuprofen Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL),
- Fisher, E. S. and Curry, S. C. (2019). Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol*, 85pp. 263-272.
- Ghannoum, M.; Laliberte, M.; Nolin, T. D., *et al.* (2015). Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*, 53(5), pp. 454-465.
- Goodman, L. S.; Hardman, J. G.; Limbird, L. E., *et al.* (2001). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York, McGraw-Hill.
- Grosser, T.; Theken, K. N. and FitzGerald, G. A. (2017). Cyclooxygenase Inhibition: Pain, Inflammation, and the Cardiovascular System. *Clin Pharmacol Ther*, 102(4), pp. 611-622.
- Gummin, D. D.; Mowry, J. B.; Beuhler, M. C., *et al.* (2020). 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*, 58(12), pp. 1360-1541.
- Hojer, J.; Troutman, W. G.; Hoppu, K., *et al.* (2013). Position paper update: ipecac syrup for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*, 51(3), pp. 134-139.
- Holstege, C. P. and Borek, H. A. (2012). Toxidromes. *Crit Care Clin*, 28(4), pp. 479-498.
- Hon, K. L.; Hui, W. F. and Leung, A. K. (2021). Antidotes for childhood toxidromes. *Drugs Context*, 10pp. 1-10.

- Infarmed. (2020a). Resumo das características do medicamento.[Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Accessed maio de 2021]
- Infarmed. (2020b). Resumo das características do medicamento.[Online]. Available: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Accessed maio de 2021]
- Jaeschke, H.; Akakpo, J. Y.; Umbaugh, D. S., *et al.* (2020). Novel Therapeutic Approaches Against Acetaminophen-induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Toxicol Sci*, 174(2), pp. 159-167.
- Kang, A. M.; Padilla-Jones, A.; Fisher, E. S., *et al.* (2020). The Effect of 4-Methylpyrazole on Oxidative Metabolism of Acetaminophen in Human Volunteers. *J Med Toxicol*, 16(2), pp. 169-176.
- Karaman, K.; Turkdogan, K. A.; Deniz, A. T., *et al.* (2017). Which is the best in carbamazepine overdose? *Clin Case Rep*, 5(10), pp. 1612-1615.
- Katzung, A. J. T. (2017). *Farmacologia básica e clínica*. McGraw-Hill.
- Khobrani, M. A.; Dudley, S. W.; Huckleberry, Y. C., *et al.* (2018). Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther*, 43(5), pp. 723-725.
- Kim, Y. H.; Hwang, J. H.; Kim, K. S., *et al.* (2015). Metformin ameliorates acetaminophen hepatotoxicity via Gadd45beta-dependent regulation of JNK signaling in mice. *J Hepatol*, 63(1), pp. 75-82.
- Lavie, C. J.; Howden, C. W.; Scheiman, J., *et al.* (2017). Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol*, 42(5), pp. 146-164.
- Lin, Y. R.; Wu, T. K.; Liu, T. A., *et al.* (2011). Poison exposure and outcome of children admitted to a pediatric emergency department. *World J Pediatr*, 7(2), pp. 14-39.
- Lowry, J. A. and Brown, J. T. (2014). Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *Clin Toxicol (Phila)*, 52(5), pp. 454-469.
- Lu, J.-D. and Xue, J. (2019). Poisoning: Kinetics to Therapeutics. In: Nephrology, C. C. (Ed.) *Acute Intoxication and Poisoning*. pp.600-629.
- Magrum, B. G. and Pickworth, K. K. (2020). Aspirin rechallenge in an adult patient previously diagnosed with Reye syndrome. *Am J Health Syst Pharm*, 77(2), pp. 123-127.
- Mekonnen, S. (2019). Valproic Acid Poisoning. *J Emerg Nurs*, 45(1), pp. 98-100.

- Mochizuki, K.; Hamano, Y.; Miyama, H., *et al.* (2016). Successful treatment of a case with concurrent ingestion of carbamazepine overdose and grapefruit juice. *Acute Med Surg*, 3(1), pp. 36-38.
- Morrison, E. E.; Oatey, K.; Gallagher, B., *et al.* (2019). Principal results of a randomised open label exploratory, safety and tolerability study with calmagafodipir in patients treated with a 12h regimen of N-acetylcysteine for paracetamol overdose (POP trial). *EBioMedicine*, 46pp. 423-430.
- Nadeau, N.; Samuels-Kalow, M.; Wittels, K., *et al.* (2019). A Common Antidote for an Uncommon Indication. *J Emerg Med*, 57(5), pp. 723-725.
- National Center for Biotechnology Information. (2021). PubChem Compound Summary for CID 1983.[Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>. [Accessed 19 de maio de 2021]
- Nelson, L. (2019). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. New York, McGraw-Hill Education.
- Nichols, D. G. and Shaffner, D. H. (2016). *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. Philadelphia, Wolters Kluwer.
- Norman, K. and Nappe, T. M. (2021). Alpha Receptor Agonist Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL),
- OMS (2005). *Cuidados hospitalares para crianças*.
- ONU (2019). *Convenção sobre os Direitos da Criança*. Comité Português para a UNICEF.
- Ornillo, C. and Harbord, N. (2020). Fundamentals of Toxicology-Approach to the Poisoned Patient. *Adv Chronic Kidney Dis*, 27(1), pp. 5-10.
- Osuntokun, O. S.; Olayiwola, G.; Atere, T. G., *et al.* (2020). Graded doses of grape seed methanol extract attenuated hepato-toxicity following chronic carbamazepine treatment in male Wistar rats. *Toxicol Rep*, 7pp. 1592-1596.
- Papacostas, M. F.; Hoge, M.; Baum, M., *et al.* (2016). Use of continuous renal replacement therapy in salicylate toxicity: A case report and review of the literature. *Heart Lung*, 45(5), pp. 460-463.
- Penttila, J.; Kaila, T.; Helminen, A., *et al.* (2004). Effects of atipamezole--a selective alpha-adrenoceptor antagonist--on cardiac parasympathetic regulation in human subjects. *Auton Autacoid Pharmacol*, 24(3), pp. 69-75.
- Pianca, T. G.; Sordi, A. O.; Hartmann, T. C., *et al.* (2017). Identification and initial management of intoxication by alcohol and other drugs in the pediatric emergency room. *J Pediatr*, 93 Suppl 1, pp. 46-52.

- Proudfoot, A. T.; Krenzelok, E. P.; Brent, J., *et al.* (2003). Does urine alkalization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicol Rev*, 22(3), pp. 129-136.
- Raffa, R. B.; Pergolizzi, J. V., Jr.; Taylor, R., Jr., *et al.* (2014). Acetaminophen (paracetamol) oral absorption and clinical influences. *Pain Pract*, 14(7), pp. 668-677.
- Ramachandran, A. and Jaeschke, H. (2018). Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr*, 18(1), pp. 19-30.
- Rasimas, J. J. and Sinclair, C. M. (2017). Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin*, 33(3), pp. 521-541.
- Rojas, S.; Guillou, N. and Horcajada, P. (2019). Ti-Based nanoMOF as an Efficient Oral Therapeutic Agent. *ACS Appl Mater Interfaces*, 11(25), pp. 22188-22193.
- Rosenthal, M. G. and Labato, M. A. (2019). Use of therapeutic plasma exchange to treat nonsteroidal anti-inflammatory drug overdose in dogs. *J Vet Intern Med*, 33(2), pp. 596-602.
- Saccomano, S. J. (2019). Acute acetaminophen toxicity in adults. *Nurse Pract*, 44(11), pp. 42-47.
- Saeedi Saravi, S. S.; Hasanvand, A.; Shahkarami, K., *et al.* (2016). The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice. *Pharm Biol*, 54(12), pp. 2830-2837.
- Samuelsson, B. (2012). Role of basic science in the development of new medicines: examples from the eicosanoid field. *J Biol Chem*, 287(13), pp. 10070-10080.
- Seger, D. L. and Loden, J. K. (2018). Naloxone reversal of clonidine toxicity: dose, dose, dose. *Clin Toxicol (Phila)*, 56(10), pp. 873-879.
- Sepulveda, R. A.; Ortega, M.; Donoso, N., *et al.* (2018). [Physiopathology and management of acetylsalicylic acid intoxication]. *Rev Med Chil*, 146(11), pp. 1309-1316.
- Silberman, J.; Galuska, M. A. and Taylor, A. (2021). Activated Charcoal. *StatPearls*. Treasure Island (FL),
- Sills, G. J. and Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, 168pp. 107966.
- SNS. (2019). Como agir em caso de intoxicação.[Online]. Available: <https://www.sns24.gov.pt/guia/como-agir-em-caso-de-intoxicacao/>. [Accessed 14 de dezembro de 2020]
- Sociedade Brasileira de Pediatria (2018). Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em pediatria. *Departamento Científico de Toxicologia*, pp. 1-21.

- Soleimani, R.; Brousmiche, K.; Favresse, J., *et al.* (2019). Intentional acetylsalicylic acid acute intoxication and its clinical management. *Clin Case Rep*, 7(9), pp. 1697-1701.
- Tashkin, D. P. (2020). Formoterol for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 15pp. 3105-3122.
- Thomas, C.; Priano, J. and Smith, T. L. (2020). Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med*, 38(3), pp. 690 e691-690 e692.
- Tintinalli, J. E.; Stapczynski, J. S.; Ma, O. J., *et al.* (2019). *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*. New York, McGraw-Hill Education.
- Varney, S. M.; Bebart, V. S.; Boudreau, S. M., *et al.* (2016). Intravenous Lipid Emulsion Therapy for Severe Diphenhydramine Toxicity: A Randomized, Controlled Pilot Study in a Swine Model. *Ann Emerg Med*, 67(2), pp. 196-205 e193.
- Verscheijden, L. F. M.; Koenderink, J. B.; Johnson, T. N., *et al.* (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacol Ther*, 211pp. 107541.
- WHO. (2015). Children and poisoning.[Online]. Available: [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/child/injury/world\\_report/Poisoning\\_english.pdf](https://www.who.int/violence_injury_prevention/child/injury/world_report/Poisoning_english.pdf). [Accessed 11 de dezembro de 2020]
- Williams, D. M. and Rubin, B. K. (2018). Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications. *Respir Care*, 63(6), pp. 641-654.
- Wolff, E.; Bandt, C. and Bolfer, L. (2020). Treatment of ibuprofen intoxication with charcoal haemoperfusion in two dogs. *N Z Vet J*, 68(4), pp. 255-260.
- Zellner, T.; Prasa, D.; Farber, E., *et al.* (2019). The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications. *Dtsch Arztebl Int*, 116(18), pp. 311-317.
- Zhang, W.; Stambouli, M. and Pareau, D. (2013). Detoxifying emulsion for overdosed aspirin intoxication. *Int J Pharm*, 441(1-2), pp. 598-602.
- Zucoloto, A. D.; Oliveira, C. D. R. d.; Hernandez, E. M. M., *et al.* (2017). *Manual de Toxicologia Clínica*. São Paulo, SMS - Secretaria Municipal da Saúde.