

O nefrologista como consultor ante a intoxicação aguda: epidemiologia das intoxicações graves no Rio Grande do Sul e métodos de aumento da depuração renal

The nephrologist as a consultant for acute poisoning: epidemiology of severe poisonings in the state of Rio Grande do Sul and techniques to enhance renal elimination

Autores

José Alberto Rodrigues Pedroso¹
Carlos Augusto Mello da Silva²

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Hospital de Pronto Socorro - Porto Alegre
²Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS), Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Disciplina de Toxicologia da Universidade de Caxias do Sul - UCS-RS

Data de submissão: 29/01/2010
Data de aprovação: 12/08/2010

Correspondência para:
Dr José Alberto Rodrigues Pedroso
Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre. Largo Theodoro Herzl, s/nº, 5º Andar Bairro Bom Fim Porto Alegre - RS.
CEP 90035-190
E-mail: josealbertopedroso@gmail.com

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Intoxicações acidentais e intencionais constituem-se em fonte significativa de morbimortalidade. Em emergências ou UTIs, frequentemente o Nefrologista é chamado como consultor para auxiliar na indicação de medidas de aumento da depuração renal de agentes tóxicos. Revisamos o emprego de diálise nas intoxicações agudas por medicamentos ou pesticidas, cujo suporte especializado toxicológico foi realizado por telefone pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS). Avaliamos a correlação entre necessidade de diálise e óbitos em coorte retrospectivo (1998-2000). Dos 36.055 atendimentos, 337 foram identificados como graves, 245 preenchendo os critérios de inclusão exigidos. A idade média foi 30 ± 18 anos; 53% mulheres. Medicamentos frequentemente envolvidos foram anticonvulsivantes e antidepressivos, entre outros; quanto aos pesticidas, organofosforados, bupiridílicos e glifosato. Métodos de aumento da eliminação incluíram alcalinização urinária ($n = 37$) e métodos dialíticos. Diálise entre intoxicações severas ocorreu em 4,5% ($n = 11$), 3,67 procedimentos/ano (1/22,7 relatos de casos severos). No grupo que dialisou, em 91%, a circunstância foi tentativa de suicídio (principalmente fenobarbital e paraquat). Dois casos requereram hemoperfusão (cloranfenicol e paraquat). Óbitos entre pacientes graves não submetidos a diálise ocorreram em 25,6%, *versus* 36,3% entre dialisados (RR = 0,89; IC 95% = 0,54-1,35). Os achados podem ser explicados pelo poder estatístico associado ao número de procedimentos realizados. O Nefrologista deve estar atento para situações que requerem o emprego de medidas dialíticas, ainda que não necessariamente para substituição renal, mas para

ABSTRACT

Accidental and intentional poisonings or drug overdoses constitute a significant cause of aggregate morbidity and mortality, and health care expenditures. The nephrologist is frequently called to the emergency room and ICU as a consultant to help with the indication of measures to enhance renal depuration of toxic agents. This study reviews the use of dialysis in acute poisonings due to medications or pesticides, whose specialized toxicological support was provided via telephone by the poison control center of the state of Rio Grande do Sul (CIT-RS from Portuguese). The correlation between need for dialysis and death was assessed in a retrospective cohort (1998-2000). Of the 36,055 cases registered, 337 were identified as severe, and 245 met the inclusion criteria required. Mean age was 30 ± 18 years, and 53% of the patients were women. The most commonly involved medications were anticonvulsants and antidepressants, and the pesticides were organophosphates, bipyridyl compounds, and glyphosate. Techniques to enhance elimination included urinary alkalization ($n = 37$) and dialysis. In severe poisonings, dialysis was performed in 4.5% of the cases ($n = 11$), 3.67 procedures/year (1/22.7 reports of severe cases). In the group undergoing dialysis, 91% involved a suicide attempt (mainly phenobarbital and paraquat). Two cases required hemoperfusion (chloramphenicol and paraquat). Death among non-dialyzed severely ill patients occurred in 25.6%, *versus* 36.3% of dialyzed patients (RR = 0.89; 95% CI = 0.54-1.35). The findings can be explained by the statistic power associated with the number of procedures performed. The nephrologist should

aumento da depuração do agente tóxico.

Palavras-chave: toxicologia, diálise renal, hemoperfusão, envenenamento.

[J Bras Nefrol 2010;32(4): 342-351]©Elsevier Editora Ltda.

be aware of situations requiring the use of dialysis, even if not necessarily aimed at renal replacement, but at enhancing depuration of a toxic agent.

Keywords: toxicology, renal dialysis, hemoperfusion, poisoning.

INTRODUÇÃO

Intoxicações acidentais ou intencionais, bem como superdosagens de medicamentos, constituem uma fonte significativa de morbimortalidade agregada e gastos em serviços de saúde.¹ A estimativa de intoxicações e superdosagens que ocorreram nos Estados Unidos no ano 2000 é de aproximadamente 2,3 milhões de eventos.² Ao final da década passada, em 2008, a Associação Americana de Centros de Controle Toxicológico (AAPCC) registrou quase cinco milhões de notificações, porém o número confirmado de acidentes tóxicos envolvendo humanos praticamente permaneceu o mesmo (2,4 milhões).³ No Brasil, o Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológica (SINITOX) registrou, em 1999, pouco mais de 66.000 casos de intoxicações humanas,⁴ valor que no último levantamento publicado, referente ao ano de 2007, chega próximo a 120.000.⁵ Em ambas as situações, pode-se afirmar (com ênfase maior para a situação brasileira) que a incidência verdadeira é ainda desconhecida, devido à falta de diagnóstico adequado e de subnotificação.¹⁻⁵

Acidentes agudos de evolução desfavorável podem exigir o uso de medidas de aumento de excreção renal, dentre estas a diálise, para remoção das substâncias tóxicas.⁶ Em certos casos, a falência renal aguda secundária à intoxicação pode ser o próprio fator determinante do emprego de diálise. Poucos estudos mostram que métodos de aumento de eliminação realmente encurtem a duração do quadro clínico toxicológico ou melhorem os desfechos clínicos.^{2,3,7}

Nos EUA, em 2008, dentre os métodos de aumento de eliminação, a alcalinização urinária foi prescrita em 9.602 acidentes; hemodiálise em 2.177 casos; hemoperfusão em 27 casos e outros procedimentos extracorpóreos, como hemoperfusão e hemofiltração, em 31 eventos. Números que pouco variaram em relação aos dados de 2000.^{2,3} Em revisão histórica de dados, oriundos do *Toxic Exposure Surveillance System* (TESS) registrados pela *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC-EUA), verificou-se que enquanto a indicação de métodos dialíticos extracorpóreos para intoxicações ganhou força nas últimas décadas (incremento de 6 vezes na indicação

de 1986 a 2004), a diálise peritoneal, sempre pouco empregada, mas contribuindo com até 1/5 das indicações em meados da década de 1980, passou a não mais figurar entre os métodos prescritos para esta finalidade desde 2001.⁸

Somente em 2003 teve início a toxicovigilância em tempo real nos EUA, embora sistemas uniformes de banco de dados para Centros de Toxicologia (como o TESS) existam desde 1985.^{2,7} Sistemas informatizados são essenciais para a manutenção de registros de qualidade. Iniciativas pioneiras como o registro e suporte telefônicos através do Centro de Informação Toxicológica (CIT) existem no Brasil há pelo menos 3 décadas, como é o caso do Rio Grande do Sul (CIT-RS, 1976).¹ Desde 1980, o Ministério da Saúde constituiu o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), vinculado à Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que, a partir de 1985, passou a divulgar anualmente casos de intoxicação e envenenamento humanos realizados pelos 37 Centros de Informação e Assistência Toxicológica existentes atualmente no país.⁹

Em nosso país, pouco se sabe sobre o emprego de métodos de aumento de eliminação renal, tendo em vista a escassa literatura a este respeito. Além disso, há necessidade de levantamentos de amplitude populacional, para que haja amostra suficientemente capaz de inferir conclusões acerca de sua validade. No entanto, a identificação destes eventos graves, embora raros, mostra a necessidade do nefrologista estar atualizado em relação ao manejo de situações em que será chamado como consultor, seja em emergências como em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

OBJETIVOS

Determinar a incidência de emprego de métodos dialíticos no manejo de intoxicações graves, por medicamentos ou pesticidas de uso agrícola, em um serviço de referência regional de intoxicações. Determinar se houve uso efetivo do método dialítico quando havia indicação para tal. Discutir a relação entre a necessidade do uso de diálise com o desfecho da intoxicação.

MATERIAL E MÉTODO

DELINEAMENTO

A pesquisa consiste em um estudo de coorte histórica com montagem da população de pesquisa não condicionada. Foram considerados desfechos de incidência cuja principal intervenção terapêutica de interesse consistia na verificação de realização de procedimento dialítico no manejo da intoxicação. Entre 1998 e 2000, foi realizada a revisão das fichas de atendimento dos casos de intoxicação aguda registrados no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS), órgão vinculado à Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul – Brasil. A escolha das categorias dos agentes tóxicos (medicamentos e agrotóxicos/uso agrícola) foi feita considerando os dados do Sistema Nacional de Informações (SINITOX) referentes ao ano de 1999, que apontam estas duas categorias como sendo aquelas com maior número de óbitos registrados entre os casos de intoxicação humana no Brasil. Metais não foram incluídos por estarem comumente envolvidos em casos de intoxicação secundários à exposição crônica. Acidentes envolvendo animais peçonhentos não foram objeto deste estudo. A amostra de casos a serem revisados compreendeu aqueles definidos como graves pelo toxicologista que evoluiu o caso à época do seu atendimento. A evolução dos casos naquela ocasião foi feita até que houvesse definição de alta hospitalar ou óbito. A presença de pelo menos dois critérios objetivos foi necessária para a definição de caso grave. Os critérios objetivos empregados para enquadramento nesta categoria de gravidade consistiam em extremos etários (crianças ou idosos), tipo de agente químico envolvido, sinais ou sintomas no decorrer da evolução (como coma, convulsões, necessidade de internação em UTI, emprego de assistência ventilatória) ou desfecho do acidente. Foram excluídos do estudo casos referidos como graves, mas que não preencheram, porém, os critérios de gravidade acima expostos; casos sem confirmação do desfecho (cura, sequela ou óbito); idade ou substância química ignoradas; óbitos por outras circunstâncias não diretamente relacionadas à intoxicação.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A compilação dos dados foi realizada com o programa *Microsoft® Access 2000*, versão 9.0.2812, e a análise estatística foi executada pelo programa *Statistical Package for Social Science (SPSS®)*, versão 10.0.1, 1999. Os testes estatísticos empregados consistiram em teste t bicaudal para variáveis contínuas

e teste de Qui-Quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher bicaudal para variáveis categóricas. O erro alfa máximo admitido foi de 5% ($p < 0,05$). O estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição em que foi realizado. Fonte de financiamento e conflito de interesse são inexistentes.

RESULTADOS

De um total de casos atendidos pelo CIT-RS no período de estudo (46.094), os casos de efetiva intoxicação humana (leve, moderada ou grave) compreenderam 36.055, dos quais foram selecionados todos aqueles definidos como graves e secundários a medicamentos ou agrotóxicos de origem agrícola ($n = 337$). Observando-se os critérios de inclusão e exclusão obtiveram-se 245 atendimentos.

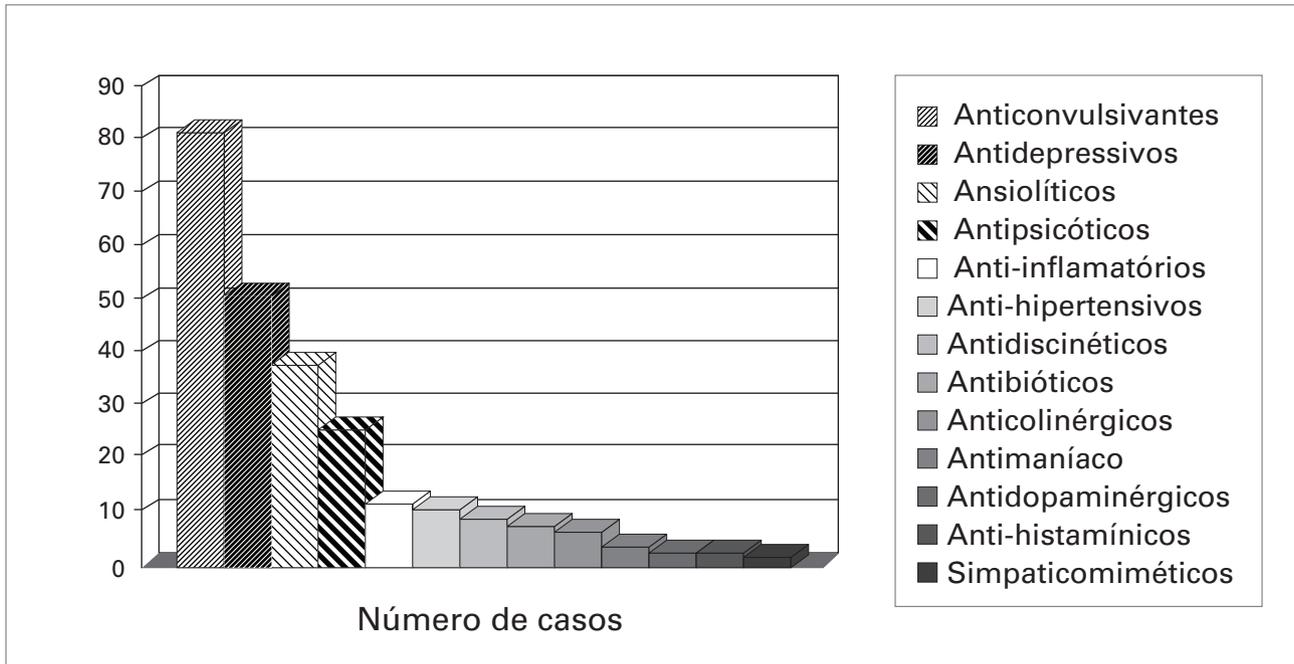
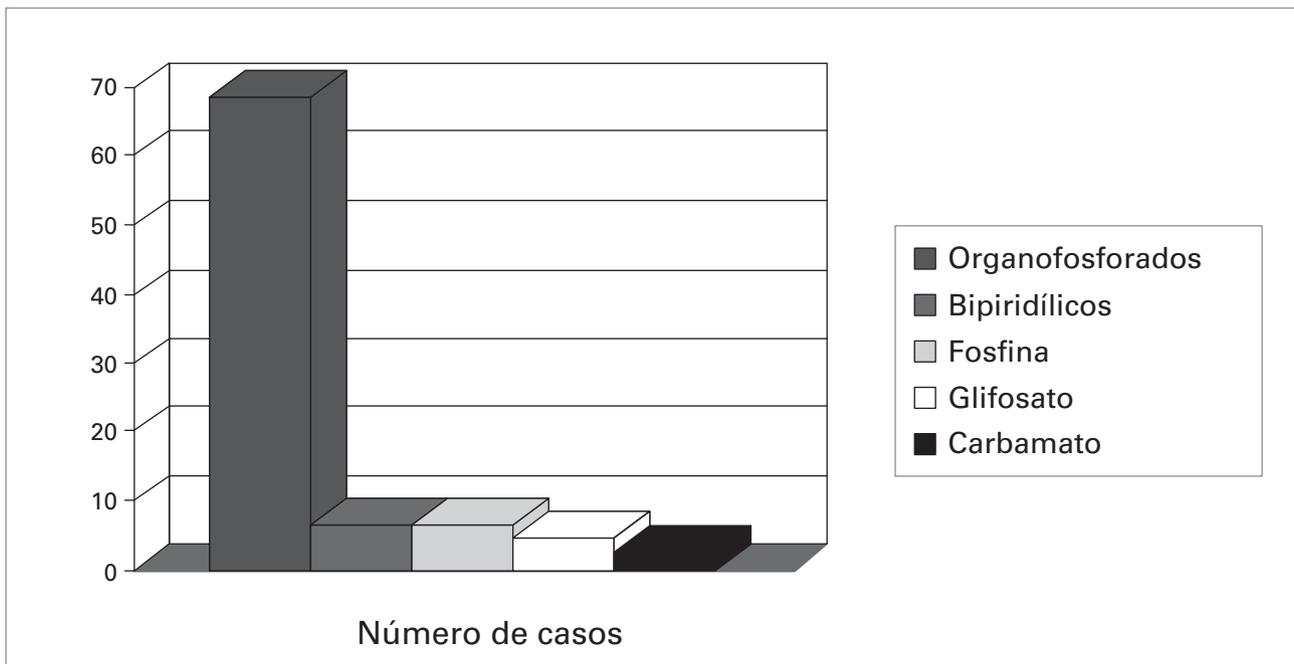
ANÁLISE DESCRITIVA E INCIDÊNCIAS

A amostra estudada de casos de intoxicação aguda grave ($n = 245$) apresentou leve predomínio do sexo feminino (53,1%). A idade média do grupo foi de $30,6 \pm 18,3$ anos, semelhante entre os sexos (homens $31,3 \pm 17,3$ anos; mulheres $29,9 \pm 19,2$ anos, $p = 0,08$).

As principais substâncias químicas frequentemente envolvidas em acidentes graves foram os medicamentos (65,3%; Figura 1), principalmente os anticonvulsivantes, antidepressivos, barbitúricos, sedativos e antipsicóticos. Já os pesticidas (36,3%) compreenderam os organofosforados, compostos bipiridílicos (paraquat e diquat) e glifosato (Figura 2). As drogas de abuso (isoladamente ou em associação a outros compostos) foram identificadas em 10,2% dos acidentes. A circunstância envolveu tentativa de suicídio 80,4%, com acidentes individuais contabilizando apenas 9,4%. A maioria (79,6%) dos casos transcorreu em área urbana. A via preferencial de intoxicação (94,7%) foi a oral.

No tocante às medidas de descontaminação empregadas, êmese espontânea ocorreu em 7,8% dos acidentes. Nenhum paciente recebeu indicação ou indução de êmese mecânica ou com xarope de ipeca. Lavagem gástrica foi realizada em 72,7%; carvão ativado empregado em 69%. O uso de catártico salino foi indicado em 23,3%, porém sua efetiva execução não pôde ser comprovada em todos os casos. Em 40,4% dos acidentes, foi proposto e efetivamente utilizado pelo menos um antídoto no manejo da intoxicação aguda.

Alguns casos dentre os acidentes graves registrados também foram submetidos a métodos de

Figura 1. Principais categorias de agentes envolvidos em intoxicações agudas graves.**Figura 2.** Principais agrotóxicos envolvidos em acidentes graves.

promoção da excreção. Em 18,4% dos casos foi feita alcalinização urinária. Hemodiálise foi indicada em 30 acidentes (12,2%), porém realizada em somente 11 casos (4,5% dos acidentes). Hemoperfusão com coluna de Carvão Ativado foi registrada em dois acidentes (envolvendo cloranfenicol e paraquat), porém em associação com hemodiálise. Não foram registrados empregos de Diálise Peritoneal, Hemofiltração, Exsanguíneotransfusão, Plasmaférese ou Irrigação Intestinal Total.

Os dados quanto à internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e emprego de Ventilação Mecânica (VM) foram coletados essencialmente para configurar a gravidade dos acidentes. Em 80,4% (197 casos) houve necessidade de suporte em UTI e 51% (125 pacientes) necessitaram de VM em algum momento da internação.

Na maioria dos acidentes graves, a análise toxicológica não foi realizada (79,2%). Nos casos em que esta análise foi empregada, as solicitações envolviam

determinações laboratoriais quantitativas em 12,7% e qualitativas em 2%. *Screening* toxicológico isolado foi feito em 2,9%, e em associação com análise quantitativa do agente identificado no próprio *screening*, em 3,3%.

DESFECHO DOS ACIDENTES GRAVES

A incidência geral de óbitos foi de 26,1% (64 casos). A idade média entre pacientes que foram a óbito foi de $38,8 \pm 18,9$ anos; para o grupo que sobreviveu à intoxicação, foi $27,6 \pm 17,2$ anos ($p = 0,0001$).

RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS

Há associação entre óbito e as variáveis sexo masculino ($p = 0,009$), zona rural ($p = 0,0001$), uso de agrotóxico ($p = 0,001$) e tentativa de suicídio ($p = 0,042$). Não houve associação entre uso de droga de abuso e óbito ($p = 0,09$).

Quanto ao emprego de lavagem gástrica ou uso de antídotos no manejo da intoxicação, não foi evidenciada relação entre seu uso e ocorrência (redução) de óbito ($p = 0,254$ e $0,128$, respectivamente). Já para o carvão ativado, seu emprego está associado à redução de óbito, para um p obtido igual a $0,01$. No tocante à alcalinização urinária, houve relação entre seu emprego e redução de óbito ($p = 0,001$).

Demonstrou-se haver relação entre internação em UTI e óbito do paciente; o fato de estar internado em UTI constitui fator limitante no número de óbitos ($p = 0,006$), porém o fato de necessitar ou não de suporte ventilatório não pareceu modificar o desfecho em questão ($p = 0,695$), já que o percentual de óbitos entre os grupos que receberam ou não VM, bem como o número de participantes nestes grupos, foi semelhante.

EMPREGO DE DIÁLISE

Onze pacientes receberam medidas extracorpóreas para aumento de depuração de agente tóxico, em sua maioria ($n = 10$) submetidos à hemodiálise (HD) e apenas um realizando hemoperfusão (HP). Destes 11, dez acidentes ocorreram por tentativa de suicídio (TS), sendo 5 casos com medicamentos, e 5 casos com agrotóxicos; houve descrição de apenas uma intoxicação medicamentosa acidental (dose supratérmica).

O agente envolvido em TS foi o fenobarbital, sendo que em um destes houve ainda associação a lítio e dois antidepressivos tricíclicos. Nos acidentes envolvendo agrotóxicos, os agentes empregados foram compostos bupiridílicos (4 casos de paraquat e um de diquat). No único caso cuja circunstância não

tinha sido tentativa de suicídio, o acidente consistiu na prescrição e administração em dose supratérmica de cloranfenicol em criança. Em todos os casos, houve indicação toxicológica de tratamento, porém em 5 casos foi necessária a manutenção da hemodiálise pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda secundária à intoxicação.

Entre os 11 pacientes submetidos a HD ou HP houve 4 óbitos (36,3%), percentual maior de óbitos que entre pacientes não dialisados (25,6%, $n = 234$), mas tal diferença não foi significativa como fator de risco relativo (RR = 0,89, IC 95% = 0,54-1,35).

INDICAÇÃO POTENCIAL DE TRATAMENTO DIALÍTICO

Os 245 acidentes toxicológicos estudados foram classificados quanto à possibilidade de emprego de procedimentos dialíticos com a finalidade de remoção das drogas e produtos químicos. Considerando exclusivamente o tipo de agente químico envolvido, 185 acidentes estudados apresentaram possibilidade teórica de indicação de diálise ou hemoperfusão. Haveria indicação de ambos os procedimentos (hemodiálise e/ou hemoperfusão) em 102 casos; exclusivamente de hemodiálise em 20 casos; somente de hemoperfusão em 63 casos. A incidência de óbitos entre todos os casos em que haveria alguma indicação de procedimento dialítico ($n = 185$) foi de 24,8% (46 óbitos, $p < 0,05$; IC 95% = 18,6%-31%). Dentre os casos sem indicação teórica de procedimento dialítico ($n = 60$), a incidência de óbitos foi de 30% (18 óbitos, $p < 0,05$; IC 95% = 18,5%-41,5%).

Quanto aos casos em que houve registro em prontuário de efetiva recomendação de prescrição dialítica pelo toxicologista ($n = 30$), a incidência de óbitos foi de 9 casos (30%, $p < 0,05$; IC 95% = 13,6%-46,4%).

DISCUSSÃO

O manejo geral do paciente intoxicado consiste primeiramente em uma apropriada avaliação, com o reconhecimento da ocorrência de uma intoxicação, seguida de suspeição e identificação dos agentes envolvidos e determinação da gravidade pela estimativa de toxicidade. O tratamento propriamente dito envolve desde cuidados essenciais sintomáticos e de suporte, como a tentativa de evitar a absorção da substância tóxica e, nas situações apropriadas, administração de antídotos e/ou o aumento da eliminação do agente já absorvido.^{6,8,9,10}

Nem sempre medidas de descontaminação são condições suficientes e/ou necessárias para o manejo de determinadas intoxicações. Antídotos e métodos

de aumento da eliminação passam então a serem convocados. As indicações gerais para emprego de técnicas que aumentam a eliminação incluem: a intoxicação por uma substância cuja eliminação possa ser sabidamente aumentada por determinado método; a falha na resposta do paciente aos cuidados médicos de suporte empregados; a natureza das toxinas; a presença de pobre depuração endógena; doenças ou comorbidades associadas que sejam preditores de um curso clínico complicado e situações em que o benefício obtido com determinada intervenção supera o risco de complicações inerentes ao procedimento.¹¹ Os métodos de eliminação disponíveis consistem no uso de carvão ativado em doses múltiplas, diurese salina, alcalinização ou acidificação urinária, métodos extracorpóreos (hemodiálise, hemoperfusão, diálise peritoneal, hemofiltração, plasmáfereze e exsangüineotransfusão), oxigênio hiperbárico, quelação, remoção de líquido cefalorraquiano e terapia imunológica (anticorpos específicos contra toxinas).^{6,8,11,12}

Poucos estudos descrevem as mudanças nos desfechos clínicos quando são utilizadas técnicas de aumento da eliminação, e o julgamento primário tem sido feito com base no benefício em termos farmacocinéticos. Cada técnica é associada a complicações potenciais, e a decisão de utilizá-la deve ser baseada no tipo de droga ingerida, no prognóstico atual e potencial da intoxicação, na presença de contraindicações e na eficiência de métodos alternativos.^{2,3,6,7,9}

Técnicas de aumento de eliminação foram empregadas em aproximadamente 1% das exposições nos EUA.^{3,7} Elas podem acelerar a remoção da toxina, mas poucos estudos investigaram o quanto realmente elas encurtam a duração clínica da intoxicação ou melhoram os desfechos clínicos.^{6,11}

O objetivo da alcalinização urinária é alcançar um pH urinário de 7,5 ou superior, geralmente associado a um volume urinário superior a 3 mL/kg/hora (em adultos). Os fármacos de caráter ácido fraco, após sofrerem filtração glomerular, são mais facilmente eliminados com o aumento do pH no lúmen tubular, por ocorrer um aumento da proporção de fármaco sob a forma dissociada (em seu íons constituintes), o que, por alterar suas características de lipossolubilidade tubular, dificulta a reabsorção e aumenta a excreção.^{11,13,14} No presente estudo, os acidentes envolvendo fenobarbital merecem peculiar atenção devido ao quadro de importante e persistente depressão do SNC e pela frequência em que aparecem associados a tentativas de suicídio de alta gravidade, com grande potencial para óbito. A alcalinização urinária foi empregada em 37 acidentes, sendo que em 97%

destes (n = 36) havia envolvimento do Fenobarbital (como agente causal isolado em 21 destes acidentes e em combinação com outros agentes em 15 casos). A outra intoxicação em que foi realizada alcalinização envolveu o Ácido Acetil Salicílico (1 caso). O uso de soluções de Bicarbonato de Sódio cuja finalidade era a alcalinização sérica (efeito cardioprotetor para arritmias graves) – e não urinária – foi ainda registrado em sete acidentes em que o agente causal principal foi um antidepressivo tricíclico, mais comumente a Amitriptilina. Dentre os métodos de aumento de eliminação, a alcalinização foi o mais comumente empregado, principalmente pela fácil execução e ampla disponibilidade. O Anexo 1 mostra algumas substâncias em que há indicação de alcalinização urinária.

A maioria dos pacientes que ingere uma droga ou é exposta a uma quantidade tóxica de substância pode ser manejada com medidas de suporte e administração de dose única de carvão ativado. Estar internado em UTI constitui fator limitante no número de óbitos, o que demonstra a necessidade de medidas eficientes de suporte. Geralmente, ocorre recuperação em 98% das intoxicações que requeiram internação em UTI, adequada monitoração eletrocardiográfica, correção de distúrbios hidroeletrólíticos, uso de antídotos, uso de VM, entre outras medidas de suporte. Em nosso estudo, necessitar ou não de VM não parece modificar o desfecho. No entanto, a severidade da ingestão ou as propriedades farmacológicas da toxina levam à necessidade de considerar técnicas para aumentar a sua eliminação em aproximadamente 1% dos casos.⁸ Os procedimentos de aumento de eliminação de interesse nesse trabalho são essencialmente os dialíticos, que serão descritos a seguir.

A eficácia clínica de métodos dialíticos e hemoperfusão em intoxicações agudas não pode ser facilmente estimada, devido à concomitante absorção intestinal, metabolismo hepático e excreção urinária.¹¹⁻¹⁴ Técnicas extracorpóreas podem ser úteis em intoxicações por salicilatos, metanol, etilenoglicol, lítio e superdosagens de teofilina, porém de uso limitado em substâncias sedativo-hipnóticas e intoxicações com produtos industriais e domissanitários. Quando requeridos, hemodiálise e hemoperfusão deveriam estar disponíveis para realização em caráter de emergência.⁷

A hemodiálise é mais útil em remoção de toxinas de baixo peso molecular, pequeno volume de distribuição, baixo grau de ligação proteica, alta hidrossolubilidade, *clearance* endógeno baixo, alto *clearance* dialítico em comparação ao *clearance* corporal total.¹¹⁻¹⁴ Quando a intoxicação ocorre para uma droga

Anexo 1

PRINCIPAIS MÉTODOS DE AUMENTO DE ELIMINAÇÃO URINÁRIA. INDICAÇÕES DE ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA (AU), HEMODIÁLISE (HD) E HEMOPERFUSÃO (HP)^{8,11,13,14,22}

Agente tóxico	AU	HD	HP	HF
Alcoóis	-	SIM	-	-
Acetona	-	SIM	-	-
Acetaminofen ^E	-	SIM	<u>SIM</u>	-
Ácido 2, 4 D-clorfenoxacético (herbicida)	SIM	-	-	-
Ácido valproico	-	SIM	SIM	-
Aminoglicosídeos	-	SIM	-	SIM
Amitriptilina, nortriptilina ^{**}	SIM	-	-	-
Atenolol	-	SIM	SIM	-
Barbitúricos	SIM	SIM	SIM	-
Brometos	-	SIM	-	-
Cafeína	-	-	SIM	-
Carbamazepina	-	SIM	<u>SIM</u>	-
Cloranfenicol	-	-	SIM	-
Clorpropamida	SIM	-	-	-
Dapsona	-	-	SIM	-
Diflunisal	SIM	-	-	-
Digitoxina 3	-	SIM	-	-
Digoxina	-	-	SIM	-
Diisopiramida	-	-	SIM	-
Etanol	-	SIM	-	-
Eticlorvinol ^{C,*}	-	-	SIM	-
Etilenoglicol	-	SIM	-	-
Fenilbutazona	-	-	SIM	-
Fenitoína	-	-	SIM	-
Fenobarbital ^C	SIM	SIM	SIM	-
Fluoretos	SIM	SIM	-	-
Glutetimida [*]	-	-	SIM	-
Isopropanol (álcool isopropílico)	-	SIM	-	-
Lítio	-	SIM#	-	-
Meprobamato [*]	-	-	SIM	-
Metais pesados (possível)	-	SIM	-	-
Metanol (e metabólito ácido fórmico)	-	SIM [#]	-	-
Metaqualona [*]	-	-	SIM	-
Metformina ^{***}	-	SIM	-	SIM
Metotrexate	SIM	-	SIM	SIM
Musgos amanita (amanitina e faloidina) ^A	-	-	SIM	-
Nadolol	-	SIM	-	-
Paraquat ^{B,*}	-	-	SIM	-
Primidona	SIM	-	SIM	-
Pentobarbital	SIM	SIM	<u>SIM</u>	-
Procainamida	-	SIM	SIM	-
Salicilatos	SIM	SIM [#]	<u>SIM</u>	-
Sedativos-hipnóticos	-	-	SIM	-
Sotalol	-	SIM	-	-
Sulfonamidas	SIM	-	-	-
Teofilina [#]	-	SIM	<u>SIM</u>	-
Tetracloroeto de carbono	-	-	SIM	-
Tiocianato	-	SIM ^{##}	-	-
Tricloroetanol (hidrato de cloral) ^D	-	SIM	SIM	-

^A: possivelmente efetivo nas primeiras 24 horas; ^B: elevada ligação tecidual reduz a eficácia, a menos que instalado precocemente; ^C: indicado se medidas de suporte não foram suficientes ou se expectativa de coma prolongado; ^D: metabólito do hidrato de cloral; ^E: indicado somente se ingestões maciças com níveis séricos muito elevados (> 1.000 mg/L) complicados por coma e/ou hipotensão;

*: hemodialisável, possível, porém *clearance* igual ou inferior ao *clearance* corporal usual, o que inviabiliza seu uso como método de aumento de depuração; **: hemoperfusível, possível, porém *clearance* igual ou inferior ao *clearance* corporal usual, o que inviabiliza seu uso como método de aumento de depuração; ***: dialisável, com *clearance* por HD inferior ao corporal usual, mas útil no manejo devido correção de acidose láctica associada e pela intoxicação ser mais comum em pacientes com insuficiência renal;

[#]: indicado imediatamente se intoxicação é significativa; ^{##}: indicado em pacientes com insuficiência renal que desenvolvem elevados níveis de tiocianato durante terapia estendida com nitroprussiato. Sem papel na intoxicação por cianetos;

Sublinhado: indica método preferencial ou *clearance* relatado superior.

cujo *clearance* pela HD seja significativamente maior que o *clearance* endógeno, o uso de HD deve ser considerado se a condição do paciente deteriora progressivamente ou quando as concentrações medidas das drogas são preditivas de prognóstico pior quando não instituída a HD. De certa maneira, a HD é indicada para um número limitado de intoxicações. Vide Anexo 1.

Taxas de depuração são maiores com HP do que com a hemodiálise, se o adsorvente (carvão ativado ou resina de poliestireno) for capaz de ligar-se à toxina. As razões de extração para hemoperfusão aproximam-se de 1,0 para algumas substâncias, e as taxas de *clearance* das drogas aproximam-se das do fluxo sanguíneo através do circuito de hemoperfusão.¹¹⁻¹⁴

A utilidade de ambos os métodos é limitada quando a maior parte da droga encontra-se fora do líquido extracelular, devido a características de lipossolubilidade e/ou alta ligação tecidual (como os antidepressivos tricíclicos, digoxina e bloqueadores de canais de cálcio). Assim como o bloqueio da álcool-desidrogenase induzido pelo etanol e fomezipol, a HD é útil na aceleração do *clearance* do metanol e etilenoglicol, bem como de seus metabólitos tóxicos, corrigindo a acidose metabólica e reduzindo sequelas em órgãos-alvo, bem como mortalidade associada a estas intoxicações.¹⁵ Há relatos de modificação da constituição do líquido de diálise, incluído o etanol a soluções já contendo bicarbonato, para o tratamento de intoxicações com metanol.¹⁵ A hemodiálise também aumenta substancialmente a taxa de eliminação do isopropanol, salicilatos, teofilina e lítio, embora dados quanto a desfechos clínicos sejam esparsos.^{14,16}

Embora a toxicidade e as propriedades farmacocinéticas de uma droga determinem se estes procedimentos estariam indicados em intoxicações graves, para determinadas situações a toxicocinética é algo diferente da farmacocinética em níveis terapêuticos. Um exemplo é o da intoxicação aguda por ácido valpróico, considerado normalmente não removível por HD, devido à sua elevada ligação proteica (90%-95%), mas que, em intoxicações graves, com doses muito elevadas, pode levar à saturação da ligação proteica plasmática, resultando em um incremento da fração de ácido valproico livre. Este comportamento específico torna a HD ou HD de alto fluxo um tratamento efetivo e a HP relativamente menos efetiva, pela rápida saturação da coluna.¹⁷⁻¹⁸

Drogas que são adsorvidas pelo carvão ativado geralmente podem ser extraídas por HP. A velocidade de remoção excede a alcançada pela HD quando a toxina apresenta elevada ligação proteica, alto peso

molecular ou é lipossolúvel. Com a teofilina, por exemplo, a taxa de extração com HD é de aproximadamente 50%, comparada com valores de 99% no início da HP (antes da saturação do filtro, que ocorre em aproximadamente 2 horas de terapia). No entanto, a taxa de extração apenas reflete o percentual de remoção da droga apresentada à membrana de HD ou filtro de HP, pois, para drogas com grandes depósitos teciduais, estas técnicas removem apenas uma pequena fração do conteúdo corporal total, ensejando a realização de mais de uma sessão.¹¹⁻¹⁴

As altas taxas de extração e de *clearance* que podem ser obtidas com estes métodos não necessariamente predizem eficácia clínica aumentada ou desfechos mais favoráveis em pacientes intoxicados. Nenhum estudo clínico controlado em pacientes intoxicados foi realizado para determinar se a hemoperfusão reduz a morbidade ou mortalidade, quando comparado com medidas de suporte. Evidência de eficácia clínica para hemoperfusão é baseada em dados de farmacocinética favorável, estudos em animais, relatos de caso anedóticos, série de casos e estudos retrospectivos não controlados comparando hemoperfusão a cuidados de suporte para intoxicações devidas a uma diversidade de drogas, mas não permitem uma conclusão firme sobre a eficácia relativa de diversas estratégias de manejo.¹¹⁻²⁰

A hemoperfusão deve ser considerada nos casos de intoxicações severas, como nas causadas por compostos biperidílicos (paraquat e diquat). Embora seja advogado o uso precoce (início inferior a 48h de evolução ou antes), não ocorre remoção de grandes quantidades destes compostos em uma única sessão devido às suas características de solubilidade e volume de distribuição.^{8,14} A HP é significativamente mais efetiva que a HD em aumentar a depuração da teofilina, mas é associada à maior taxa de complicações e não está disponível em todos os centros. Quando disponível, a HP é preferível à HD. Em determinadas circunstâncias, como intoxicações por ácido acetilsalicílico, ainda que se faça hemodiálise é recomendada a alcalinização precoce da urina para evitar acidose e promover também eliminação renal.²¹

A escolha do acesso vascular e da anticoagulação para instituição de HD ou HP seguem as indicações e contra-indicações habituais da prática nefrológica, cuja discussão foge do escopo deste trabalho. No entanto, cabe lembrar que a duração do procedimento dialítico nestes casos não leva em consideração a cinética da uréia e creatinina, mas a do agente tóxico para o qual foi instituída. A terapia intermitente para pacientes intoxicados é geralmente de 4 a 8 horas,

mas deve ser definida pela resposta clínica, pelas concentrações séricas das drogas e pelo método empregado.⁶⁻²⁰ Em determinadas intoxicações, em populações específicas (como carbamazepina em pacientes pediátricos), a hemodiálise de alto fluxo pode ser tão eficiente quanto a HP sem os inconvenientes de trombocitopenia, coagulopatia, hipotermia e hipocalcemia desta última.¹⁴ No presente estudo, apenas métodos intermitentes foram empregados.

Nossos achados correspondem àqueles disponíveis na literatura. Hemodiálise foi realizada apenas em 0,04% de todas as intoxicações registradas pela AAPCC em 1996 e pouco mais que dobrou em uma década (0,08% em 2008).^{3,11} Tais achados são semelhantes em nosso estudo (0,03%). A incidência de procedimentos dialíticos efetivamente executados foi de 11 em 245 casos graves registrados ou incidência anual aproximada de 3,67 procedimentos/ano (um procedimento a cada 22,7 casos graves atendidos, em média). Estima-se que foi realizado, em média, um tratamento dialítico a cada 3.278 exposições humanas a qualquer agente tóxico.

O fato da diálise ter sido indicada essencialmente de acordo com tradicionais indicações nefrológicas (e não toxicológicas) pode ter sido responsável por um viés considerável nos resultados. Daí advém a importância do nefrologista, enquanto consultor, considerar a indicação toxicológica de diálise em casos selecionados. A tendência de associar diálise ao risco de ocorrência de óbitos pela incidência maior de óbitos entre estes acidentes não foi confirmada. O pequeno número de procedimentos executados contribuiu para que não se alcançasse o nível de significância exigido. HD e HP não são os responsáveis pelos desfechos indesejados, embora complicações advindas da instituição destes procedimentos sejam inerentes; o que ocorre é que esta modalidade de tratamento pode ter sido empregada tardiamente, com a intenção de evitar o desfecho clínico de um quadro cujo curso por si só era previsto como desfavorável (um viés na opção do manejo conservador *versus* instituição precoce do procedimento).

Esta hipótese leva à possibilidade de questionar-se: caso fossem instituídos precocemente, poderiam reduzir o desfecho óbito? Até o presente momento, tal questionamento é difícil de ser respondido, tendo em vista que a maioria dos estudos publicados envolve relatos de casos, série de casos, estudos de caso controle ou coorte observacional, e pelo fato do delineamento de um ensaio clínico randomizado em *anima nobile* ser de difícil execução do ponto de vista bioético. No entanto, pelo menos um estudo comparou o desfecho

em intoxicações por lítio manejadas com HD conforme orientação do Centro de Informação Toxicológica local ou que não seguiram esta recomendação. No caso específico, não houve diferença de desfechos entre pacientes que fizeram diálise e aqueles que tinham sido recomendados para fazê-lo, mas não o fizeram.¹⁶

Embora não tenha sido empregada nos casos estudados neste trabalho, cabe lembrar que a hemofiltração tem sido utilizada na eliminação de aminoglicosídeos, vancomicina e complexos de metais quelados, mas a remoção de drogas com alta ligação proteica não é efetiva. Pode ser benéfica em intoxicações com drogas que apresentam alto volume de distribuição, alta ligação tecidual ou lenta transferência intercompartimental (como a procainamida). Na literatura, foi utilizada com sucesso a hemodiafiltração venovenosa contínua em intoxicação por lítio, sem a desvantagem de instabilidade hemodinâmica e reajuste dos níveis plasmáticos que podem ocorrer no período interdialítico no processo intermitente.¹²

A diálise peritoneal é muito menos efetiva que a HD ou hemoperfusão, sendo indicada somente quando aqueles métodos não estão disponíveis, estiverem contraindicados ou não forem exequíveis (como em neonatos). Sempre é método de exceção e não de escolha.¹³

CONCLUSÃO

A incidência de realização de procedimentos dialíticos em nosso meio é similar à incidência mundial. Ainda que houvesse indicação para determinada intoxicação, o método foi subutilizado ou teve sua instituição protelada, o que pode ter sido responsável por desfechos desfavoráveis. Há, portanto, campo para utilização do método em diversos tipos de intoxicações. O pequeno número de procedimentos obtidos, ainda que resultante de milhares de acidentes toxicológicos atendidos ao longo de um triênio em uma população adscrita de aproximadamente 10 milhões de habitantes,²³ e o fato de que a HD foi indicada com bases toxicológicas, mas efetivamente iniciadas de acordo com bases nefrológicas, pode ter sido responsável por um viés nos resultados. A tendência de associar diálise ao risco maior de óbitos, não corroborado estatisticamente, deve-se provavelmente à vinculação desta terapia a casos mais graves, e ao uso tentado para minimizar desfechos, previstos antecipadamente como desfavoráveis. A questão permanece em discussão, sendo este um campo de estudo que merece ser explorado por outros trabalhos com delineamentos alternativos.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, pela possibilidade de concretizar este trabalho através do acesso aos seus prontuários e banco de dados, em especial aos Drs. Edílson Midittieri Ferreira e Carlos Lessa.

A Alan Birck, consultor estatístico da Unidade de Apoio a Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, pelo auxílio nas análises estatísticas.

REFERÊNCIAS

1. Secretaria Estadual de Saúde. Relatório de Atendimento: Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul 2000. Porto Alegre; 2001.
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S *et al.* 2000 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2001; 19:337-95.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena Jr LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clinical Toxicology* 2009; 47:911-1084.
4. Ministério da Saúde. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e circunstância. Brasil, 1999 [acessado em 15/10/2000 em <http://www.fiocruz.br/cict/sinitox/tabela011999.html>].
5. Ministério da Saúde/FIOCRUZ/SINITOX. Casos Registrados de Intoxicação Humana, de Intoxicação Animal e de Solicitação de Informação por Região e por Centro. Brasil, 2007. SINITOX. [publicado em 15/05/2009 em http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab01_brasil_2007.pdf].
6. Olson KR. Poisoning. *In: Tierney Jr LM, McPhee SJ, Papadakis MA (editors). Current Medical Diagnosis and Treatment.* 39th ed. New York: McGraw-Hill; 2000, pp. 1541-73.
7. Watson WA, Litovitz TL, Belson MG *et al.* The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207(2 Suppl):604-10.
8. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Howland MA, Hoffmann R, Nelson R. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill, 2006, 8th ed.
9. Ministério da Saúde/FIOCRUZ/SINITOX. Sobre o SINITOX/ História. [publicado em 6/6/2008 em http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=5].
10. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Control Centers and Clinical Toxicologists. Position Statements: Gut decontamination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:695-7.
11. Burns MJ, Schwartzstein RM, Velez LI. Enhanced elimination of poisons. *In: Up to Date (CD-ROM). USA; 2009, version 17.2.*
12. Bismuth C, Muczinski J. Are extracorporeal techniques of elimination validated in acute poisoning? *In: Proceedings, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, Istanbul, May 1992; pp. 69.*
13. Stone K, Humphries RL. *Current Diagnosis and Treatment - Emergency Medicine.* McGraw-Hill/Lange 2008, 6th ed.
14. Olson KR. *Poisoning and Drug Overdose.* New York: Lange/McGraw-Hill 2007.
15. Chow MT, DiSilvestro VA, Yung CY, Nawab ZM, Leechey DJ, Ing TS. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:568-70.
16. Bailey B, McGuien M. Comparison of patients hemodialysed for lithium poisoning and those for whom dialysis was recommended by PCC but not done: What lesson can we learn? *Clin Nephrol* 2000; 54:388-92.
17. Fransen EJ, van Esten GC, Postman AAT *et al.* Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 1999; 21:289-92.
18. Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke, Sedor JR. High-flux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1146-51.
19. Schuerer DJ, Brophy PD, Maxvold NJ, Kudelka T, Bunchman TE. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:321-3.
20. Menghini VV, Albright RC Jr. Treatment of lithium with continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:E21.
21. Higgins RM, Connolly JO, Hendry BM. Alkalinization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol* 1998; 50:178-83.
22. Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical feature and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:123-8.
23. IBGE. População residente, por sexo e situação do domicílio, população residente de 10 anos ou mais de idade, total, alfabetizada e taxa de alfabetização, segundo os Municípios, Rio Grande do Sul. [disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/universo.php?tipo=31&uf=43>. Capturado em 13 de Junho de 2010].