

Uso De Solução Lipídica Em Intoxicação Por Beta-Bloqueador: Relato De Caso

Use Of Lipid Solution In Beta-Blocking Severe Intoxication: Case Report

Luana Sousa Martins¹, Adebaldino Andrade Filho²

RESUMO

Intoxicações por medicações de uso habitual ou drogas ilícitas tornaram-se um grave problema de saúde pública, com um impacto não apenas na mortalidade, mas com sequelas psicossociais relevantes. As manifestações clínicas dependem das propriedades farmacológicas da droga. Uso de solução lipídica no tratamento de intoxicações graves tem se tornado uma realidade cada vez mais consistente. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente atendida no HPS João XXIII a partir de coleta de dados em prontuário. C.R.F. 39 anos sexo feminino, encaminhada da Unidade de pronto-atendimento de Ribeirão das Neves devido a ingestão proposital de três cartelas de atenolol, fluoxetina e losartana, onde foi realizado lavagem gástrica, administração de carvão ativado, e reposição volêmica, sem resposta. À admissão, evoluiu com parada cardiorrespiratória durante 10 minutos, sendo iniciadas medidas de ressuscitação, seguida de administração de solução lipídica. Foi encaminhada para unidade de terapia intensiva onde permaneceu por seis dias, seguido de alta para enfermaria e após dez dias de internação alta hospitalar sem qualquer sequela. Os beta-bloqueadores são substâncias bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Os primeiros efeitos tóxicos aparecem 20 a 30 minutos após a ingestão e o efeito máximo ocorre após 4 a 6 horas, podendo chegar a 10 horas em alguns compostos. De 2014 a 2016 foram realizados 92 atendimentos devido a intoxicação por beta-bloqueador (19 presenciais e 73 por telefone) no Serviço de Toxicologia do Hospital João XXIII, sendo metade destes por tentativa de auto-extermínio. Nenhum óbito foi registrado nesse período.

Palavras-chave: Parada Cardíaca; Emergências; Cardiotoxicidade; Envenenamento.

¹ Hospital João XXIII, Clínica Médica - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

² Hospital João XXIII, Toxicologia - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Instituição:

Hospital João XXIII, Clínica Médica - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil

* Autor Correspondente:

Luana Sousa Martins

E-mail 1: lua_nacardoso@hotmail.com; denissined_2@hotmail.com

Recebido em: 28/08/2017.

Approved em: 24/11/2017.

ABSTRACT

Intoxications from commonly used medications or illicit drugs have become a serious public health problem, with an impact not only on mortality, but also on psychosocial and morbidity sequelae. The clinical manifestations depend on the pharmacological properties of the drug. Use of lipid solution in the treatment of severe poisoning has become an increasingly consistent reality. The purpose of this paper is to report the case of a patient attended in the HPS John XXIII from data collection in medical records. C.R.F, a 39-year-old female, referred from the Ribeirão das Neves emergency room due to the intentional ingestion of three tablets of atenolol, fluoxetine and losartan, where gastric lavage, activated carbon administration and volumetric replacement were performed without response. Upon admission, he evolved with cardiorespiratory arrest for 10 minutes, and resuscitation measures were initiated, followed by administration of lipid solution. She was referred to an intensive care unit where she remained for six days, followed by discharge to the ward and ten days after hospital discharge without any sequelae. Beta-blockers are well-absorbed substances in the gastrointestinal tract. The first toxic effects appear 20 to 30 minutes after ingestion and the maximum effect occurs after 4 to 6 hours, and can reach 10 hours in some compounds. From 2014 to 2016, 92 consultations were performed due to beta-blocker poisoning (19 presential and 73 by telephone) at the Toxicology Service of the Hospital João XXIII, half of which were for self-extermination. No deaths were recorded during this period.

Keywords: Poison Control Centers; Heart Arrest; Emergency Medicine; Poisoning.

INTRODUÇÃO

As intoxicações intencionais por betabloqueadores não são frequentes em nosso meio. De 2014 a 2016 foram realizados 92 atendimentos devido à intoxicação por betabloqueador (19 presenciais e 73 via telefone) no Serviço de toxicologia do Hospital João XXIII, em Belo Horizonte, MG, dos quais metade ocorreu por tentativa de autoextermínio. Nenhum óbito foi registrado nesse período. Apesar de incomuns, os quadros continuam sendo potencialmente graves. Nos EUA, a American Association of Poison Control registrou 25.187 casos de intoxicação por betabloqueador, no ano de 2016, dos quais 6388 ocorreram em indivíduos com idade superior a 20 anos. Nessa estatística, ocorreram oito óbitos, 930 casos foram classificados como de gravidade moderada.¹

A partir da produção do primeiro betabloqueador em 1958, várias substâncias foram introduzidas em todo o mundo. São drogas utilizadas em grande variedade de doenças como insuficiência coronariana, arritmias, hipertensão arterial, enxaqueca, glaucoma. Bloqueiam os receptores beta-adrenérgicos, resultando em efeitos inotrópico e cronotrópico negativos, com redução da pressão arterial e da frequência cardíaca.²

As manifestações da intoxicação por betabloqueador dependem das propriedades farmacológicas da droga. São comuns hipotensão, bradicardia, alargamento do complexo QRS e prolongamento da condução atrioventricular. Convulsões e coma podem ocorrer; hipoglicemia é rara e broncoespasmo é incomum em pacientes sem doença pulmonar.³

O caso relatado consiste de uma intoxicação por betabloqueador em que foram realizadas inúmeras medidas clínicas de ressuscitação, dentre elas o uso de solução lipídica, com desfecho satisfatório do caso.

RELATO DE CASO

C.R.F, 39 anos, admitida no Hospital João XXIII trazida pelo SAMU (serviço médico de atendimento de urgência) com relato de ter ingerido, no mesmo dia, três cartelas das seguintes medicações: atenolol, losartana, captopril, fluoxetina. Recebeu atendimento em Unidade de pronto-atendimento, onde foi submetida à lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Evoluiu com bradicardia e hipotensão refratários à infusão volêmica. Iniciadas aminas vasoativas e intubação orotraqueal, sendo administrados atropina e gluconato de cálcio por via intravenosa.

Ao ser admitida, evoluiu com parada cardiorrespiratória em ritmo de atividade elétrica sem pulso seguida de assistolia, sendo realizado três ciclos de reanimação, com retorno à circulação espontânea e grave instabilidade hemodinâmica. Administrados glucagon e solução polarizante. Devido à grave instabilidade hemodinâmica, apesar de medidas instituídas, optou-se por infusão de solução lipídica, associada vasopressina. Evoluiu com redução progressiva de amins (50%) após 12 horas da administração da solução lipídica, optando-se por novo bolus e manutenção de infusão contínua por 24 horas (28 ml/h).

Encaminhada para unidade de terapia intensiva onde foi retirado o tubo orotraqueal cinco dias após admissão e amins suspensas no terceiro dia de internação. Realizado ecocardiograma que mostrou ventrículo esquerdo com função sistólica global e segmentar preservadas, fração de ejeção de 70%, ventrículo direito normocontrátil, pressão em artéria pulmonar 15 mmHg. Recebeu alta hospitalar dez dias após admissão, sem qualquer seqüela neurológica ou cardiopulmonar e orientação para acompanhamento em serviço psiquiátrico.

DISCUSSÃO

Os betabloqueadores agem inibindo competitivamente a ligação da epinefrina e norepinefrina aos neurorreceptores beta-adrenérgicos, gerando diminuição da atividade desses receptores. Seus efeitos ocorrem devido à sua ação nos receptores adrenérgicos α (vasoconstrição e constrição de músculo liso do trato geniturinário) e $\beta 1$ (causam bradicardia, hipotensão arterial e bloqueio A-V) e $\beta 2$ (causam broncoconstrição, aumento da motilidade e tônus do trato gastrointestinal e miose).²

Essas substâncias são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Os primeiros efeitos tóxicos, em caso de overdose, aparecem 20 a 30 minutos após a ingestão e o efeito máximo ocorre após 4 a 6 horas, podendo chegar a 10 horas em alguns compostos. Algumas drogas são de excreção hepática e outros de eliminação renal. A meia-vida varia de acordo com a natureza do composto e com o metabolismo do indivíduo, dependendo das funções renal, hepática e cardíaca.³

As principais manifestações são observadas no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central. Estas manifestações vão variar de acordo como tipo de medicação, a dose e a presença de doenças prévias. Indivíduos previamente hígidos podem se manter assintomáticos ou oligossintomáticos. A ingestão de três vezes a dose terapêutica pode levar à intoxicação, apesar disso não ser uma regra.²

No sistema cardiovascular são encontradas as alterações mais importantes na intoxicação por betabloqueadores. Ocorre uma redução da frequência cardíaca e uma lentificação da condução no nó atrioventricular com variados graus de bloqueio, inclusive podendo cursar com bloqueio atrioventricular (BAV) total. As principais alterações respiratórias são verificadas em indivíduos que têm asma e DPOC. Estes pacientes, mesmo com doses terapêuticas, podem manifestar broncoespasmo.⁴

Inicialmente, devem ser coletados: ionograma, função renal, função hepática, glicemia, lactato e gasometria arterial. Eletrocardiograma para identificar possíveis complicações ou para servir como comparação no acompanhamento do paciente. A dosagem sérica dos betabloqueadores não

tem valor prático, por não se correlacionar com a gravidade da intoxicação.

O tratamento inicial deve ser direcionado para manutenção da vida garantindo a permeabilidade de vias aéreas, a ventilação e a circulação. Deve-se realizar punção de acesso venoso periférico para infusão de volume e o uso de antídotos. Após estabilização do paciente, a prioridade devem ser ações para diminuição da absorção da droga e o aumento da excreção da droga já absorvida. A lavagem gástrica é o método de escolha. Está indicada até no máximo duas horas após a ingestão. O carvão ativado é efetivo na adsorção da droga.³

Dentre as medicações usadas para reverter a intoxicação por betabloqueador, é citado o glucagon, que consiste na droga de primeira escolha para o tratamento da bradicardia e da hipotensão. Exerce efeito cronotrópico e inotrópico positivos no coração que, independente de betarceptores, aumenta a contratilidade cardíaca, mesmo na presença de bloqueio adrenérgico completo. A dose de ataque é de 3 a 10 mg para adultos infundida em 1 a 2 minutos, seguida de infusão contínua de 1 a 5 mg/h, devido à meia-vida curta de apenas 20 minutos.²

Outro pilar no tratamento dessas intoxicações, a insulina promove a utilização da glicose pelos tecidos e também pelo coração. Possui propriedades inotrópicas, melhorando a função do miocárdio tanto em quadros isquêmicos quanto nos não isquêmicos. Promove melhora da função sem aumentar o trabalho cardíaco. Embora a dose de insulina regular humana não esteja bem estabelecida, é utilizada frequentemente 1 unidade/kg com 0,5 g/Kg de glicose, sendo titulada conforme a melhora da contratilidade cardíaca e da hipotensão.³

Pacientes com história de ingestão de betabloqueadores que permaneceram 12 horas em observação hospitalar, sem qualquer sinal de comprometimento cardiovascular e/ou do sensorio, podem receber alta para observação domiciliar, baseada no pico sérico da droga e também na sua meia-vida. No entanto, pacientes que apresentaram alterações de condução atrioventricular e/ou depressão do sensorio deverão ser admitidos em unidade de tratamento intensivo.³

No caso relatado foram instituídas inúmeras medidas, dentre as citadas anteriormente. Apesar de todos os esforços, a paciente mantinha grave instabilidade hemodinâmica. Utilizou-se, dessa forma, outra opção terapêutica disponível, que é a emulsão lipídica. Essa terapia tem sido usada em um número variado de intoxicações por substâncias, levando a resultados diversificados de sucesso. Seu uso baseia-se em relatos de casos, estudos em animais, conferências médicas, experiência pessoal, sem que exista estudo em seres humanos de alta qualidade que permitam embasar sua aplicação.

Emulsão lipídica intravenosa tem sido há décadas usada em situações rotineiras como nutrição parenteral para suplementação calórica, funcionando ainda como carreador de soluções lipossolúveis, como propofol. No entanto, a primeira descrição de benefício dessa solução no tratamento de intoxicação por bupivacaína foi realizada por Weinberg et al.⁵

Inicialmente, foi aprovada como antídoto para intoxicações por anestésicos locais, mas seu uso se expandiu para toxicidade a outras drogas lipofílicas, incluindo antiarrítmicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, diuréticos, bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, nifedipina, verapamil), dentre outros. A teoria mais aceita para tentar explicar o mecanismo de ação da solução lipídica é que essa

substância criaria uma camada lipídica intravascular e levaria à extração por difusão dos metabólitos tóxicos, evitando seus efeitos adicionais principalmente sobre sistema nervoso central e cardiovascular. Apesar de inúmeras outras teorias existirem na tentativa de explicar o possível mecanismo de ação, o que se enfatiza é o potencial dessa terapia em proporcionar benefícios em situações nas quais ocorreu refratariedade de terapias anteriores.⁶

Em 2010 o Colégio Americano de Toxicologia médica (ACMT) emitiu um parecer provisório sobre o uso desta terapia: “Devido à incerteza do seu efeito benéfico em intoxicações humanas, é opinião do Colégio Americano de Toxicologia Médica que não existe um padrão de requisitos de cuidados para usar ou não, a terapia de reanimação lipídica (LRT). No entanto, em circunstâncias em que há uma instabilidade hemodinâmica grave, ou outra instabilidade por um xenobiótico com um alto grau de solubilidade lipídica, o LRT é considerado razoável para a terapia, mesmo o paciente não esteja em parada cardíaca”.⁷

Na suspeita de sobredosagem anestésica local, a recomendação padrão é uma dose de 1,5 mL/kg de massa corporal magra de emulsão de lipídios a 20% em bolus durante um minuto seguido de uma infusão contínua de 0,25 mL/kg/min durante um mínimo de 10 minutos após o retorno da circulação espontânea. O bolus pode ser repetido uma vez ou a infusão duplicada caso hipotensão persista. A dose total, incluindo bolus e infusão, não deve ser superior a 12 mL/kg (~ 800-1000 ml para um adulto). Isso mantém a dose total em 24 horas de 12,5 ml/kg de emulsão lipídica 20% estabelecidos pela Food and Drug Administration (FDA).⁸

Avaliando especificamente o uso dessa terapia em intoxicações por betabloqueadores, três estudos experimentais investigaram os benefícios quanto à sobredosagem de propanolol.⁹⁻¹¹ Dois desses estudos foram realizados em ratos, que receberam placebo ou solução lipídica 4-15 min antes de receber dose tóxica de propanolol. Observou-se a pressão arterial média (PAM) após 60 min⁹ e em outro observou-se o tempo de sobrevivência, não ocorrendo diferença entre os grupos. Em um terceiro estudo realizado em coelhos que receberam propanolol até que ocorresse queda da PAM abaixo de 60%, observou-se que o grupo que recebeu solução lipídica apresentou maior PAM após 15 min da administração quando comparado ao placebo.¹¹

Quantos às evidências em seres humanos, dois casos foram descritos de intoxicação por propanolol, que se fez uso de solução lipídica.^{12,13} Dean et al. descrevem uma mulher de 27 anos que fez uso de 7g de propanolol, evoluindo com parada cardiorrespiratória e retorno à circulação espontânea após instituídas as medidas de ressuscitação, no entanto, necessitando de altas doses de epinefrina para manter uma pressão arterial aceitável. Após 15 minutos do momento que recebeu solução lipídica, foi possível reduzir dose de epinefrina substancialmente e após sete horas a droga foi suspensa.¹²

O segundo caso consiste em uma mulher de 31 anos que fez uso de propanolol e etanol, admitida hipotensa, inconsciente e com arritmia (taquicardia supraventricular). Após administração da solução, a paciente apresentava ritmo sinusal e houve queda de nível sérico do propanolol de 4,21 mg/dl para 2,28 mg/dl (intervalo de 3.5 horas).¹³

Levine et al.¹⁴ descreveram um caso de pancreatite aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo em uma paciente de 13 anos de idade que recebeu emulsão lipídica

para uma intoxicação por antidepressivo tricíclico. Níveis de lipase registrada cinco dias após uso da solução chegou a 1849 U/L. Níveis de amilase sérica elevados também foram registrados. Não há contraindicação absoluta ao uso de solução lipídica na presença de colapso cardiovascular. Possíveis contraindicações relativas incluem hipersensibilidade a emulsão lipídica ou outros componentes, sepse severa, pancreatite aguda, doença hepática grave, infarto agudo do miocárdio.⁹

Uma sugestão com objetivo de melhorar os dados sobre o uso de emulsão lipídica seria incluir essa terapia como estratégia nos quadros de intoxicação aguda grave por substâncias lipossolúveis nos diversos centros de toxicologia, na tentativa de propiciar melhor conhecimento sobre uso, dosagem, efeitos adversos. Entende-se que sejam necessárias mais pesquisas com a finalidade de estabelecer as principais indicações, dose ideal nos casos de intoxicação por outras drogas que não anestésicos locais, além de estabelecer a importância junto com terapia padrão de ressuscitação cardiovascular.

CONCLUSÃO

Ao relatar o caso acima descrito, propõe-se uma discussão sobre o uso da solução lipídica como terapia a ser considerada em casos nos quais há grave instabilidade clínica, apesar das terapias já instituídas. É certo que ainda existem dúvidas a serem esclarecidas sobre o uso dessa solução. No entanto, tendo em vista o número de casos já relatados e seu uso em alguns centros de toxicologia ou emergência, considera-se um tema relevante para discussão. Acredita-se que possa ser uma ferramenta importante na condução de outros casos semelhantes.

REFERÊNCIAS

1. James B. Mowry, Daniel A. Spyker, Daniel E. Brooks, Ashlea Zimmerman, and Jay L. Schauben. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd. Annual Report Clinical Toxicology, Vol. 54, Iss. 10, 2016
2. Anderson AC. Management of beta-adrenergic blocker poisoning. *Clin Ped Emerg Med*, 9:4-16, 2008.
3. Andrade Filho A, Carvalho LFA. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica, 2 edição. Belo Horizonte: Editora Folium, 191-7, 2013.
4. Walksman JC, Kulig KW A. Intoxicação por beta-bloqueadores. In Irwin RS, Rippe JM. *Terapia Intensiva*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1291-4, 2010.
5. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
6. Sam H. Muller, James H. Diaz, Alan David Kaye. Intralipid Emulsion Rescue therapy: emerging therapeutic indications in Medical Practice. *J LA State Med Soc*, 168, May-June, 2016.
7. American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *J Med Toxicol* 2011;7:81-2

8. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:16-8 .
9. Bania T, Chu J. The hemodynamic effect of intralipid on propranolol toxicity. *Acad Emerg Med*. 2006;13:S109.
10. Cave G, Harvey M, Castle C. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol*. 2006;2(1):4-7
11. Harvey M. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol*. 2008;4(2):71-76
12. Dean P, Ruddy JP, Marshall S. Intravenous lipid emulsion in propranolol [corrected] overdose. *Anaesthesia* 2010;65(11):1148-50.
13. Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, Brajkovic G, Spasic R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(5):426-30.
14. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012;130: e432-8