



Guia Prático de Atualização

Departamento Científico
de Toxicologia

Intoxicações agudas por medicamentos de uso comum em pediatria

Departamento Científico de Toxicologia

Presidente: Carlos Augusto Mello da Silva

Secretária: Palmira Cupo

Conselho Científico: Anthony Wong, Camila Carbone Prado, Ligia Veras Gimenez Fruchtengarten, Rosirene Maria F Dall Agnese

Colaboradora: Luciana de Oliveira Toledo (Anti-convulsivantes)

1. Analgésicos e antitérmicos

Paracetamol (Acetaminofeno)

Introdução

O paracetamol é o analgésico e antipirético mais amplamente usado em pediatria, em diferentes apresentações e, por isso, muito comumente disponível nas residências, onde acontecem a maioria dos acidentes por ingestão de doses inapropriadas.

Farmacodinâmica

Promove analgesia pela elevação do limiar da dor, inibição da síntese de prostaglandinas e antipirese por ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura.

Farmacocinética

O paracetamol é absorvido quase completamente no trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima ocorre em 30 a 60 minutos. É eliminado por biotransformação hepática pela conjugação com glicoronídeos ou sulfatos (90%). Os adultos têm maior capacidade de glicuronizar a droga, quando comparados às crianças. No uso terapêutico, pequena proporção da droga sofre N-hidroxilação mediada pelo citocromo P-450 e produz um intermediário de alta reatividade, que é altamente tóxico. Esse produto é inativado pela glutatona e excretado como ácido mercaptúrico (não-tóxico). Na superdosagem, o metabólito tóxico excede a capacidade de inativação e determina

lesão hepática direta. A meia-vida de eliminação normal se faz em 1 a 3 horas, podendo chegar a 12 horas na intoxicação.

Mecanismo de ação tóxica

Lesão hepática: incapacidade de inativação do metabólito tóxico, produzido em quantidades superiores à dose terapêutica.

Lesão renal: semelhante ao mecanismo hepático, através do citocromo P-450 renal.

Dose tóxica

Crianças: 150-200mg/kg (crianças menores de 10-12 anos parecem menos suscetíveis à hepatotoxicidade, devido à menor contribuição do citocromo P-450 para o metabolismo do paracetamol).

Adolescentes e adultos: 6 a 10g.

A margem de segurança poderá ser inferior em pacientes alcoólatras, usuários de isoniazida e desnutridos.

Quadro clínico da intoxicação aguda

Dividido em horas após a ingestão:

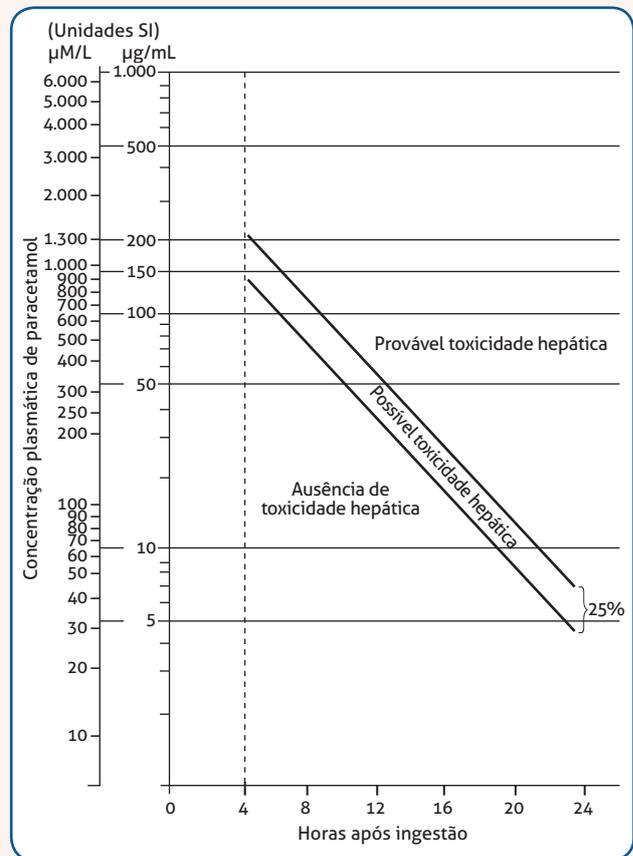
- 30 minutos a 24 horas: anorexia, vômitos, mal-estar. Exames laboratoriais tipicamente normais, exceto pelo nível sérico de paracetamol. Em casos raros, a superdosagem poderá causar alteração do estado de consciência e acidose metabólica, piorando expressivamente o prognóstico.
- 24 a 48 horas: dor abdominal no quadrante superior direito, elevação das transaminases (AST>ALT) e redução do tempo de protrombina (TP).
- 3 a 5 dias: pico das transaminases, desenvolvimento da falência hepática e de demais sistemas, morte ou início da recuperação.
- 4 dias a 2 semanas: resolução da função hepática (melhora clínica precede à melhora histológica).

Diagnóstico laboratorial / Exames subsidiários

O nível sérico da droga deve ser aferido após 4 horas da ingestão. É fundamental incluir determinação de transaminases hepáticas, função renal e provas de coagulação. Outras avaliações laboratoriais úteis incluem eletrólitos (ânion gap), glicose, bilirrubinas.

Níveis plasmáticos tóxicos: dados através do nomograma de Rumack-Matthew para a previsão de hepatotoxicidade após superdosagem aguda (Figura 1).

Figura 1. Normograma de Rumack-Matthew.



Extraída de Olson, 2014

Tratamento

- **Vômito espontâneo:** deverá ser tratado com ondansetrona, a fim de não retardar a terapêutica com o antídoto oral ou carvão ativado.
- **Transplante hepático:** poderá ser de emergência em casos de insuficiência hepática fulminante (encefalopatia, acidose metabólica, hipoglicemia ou aumento progressivo no tempo de protrombina são indícios de lesão hepática grave).
- **Antídoto N-acetilcisteína (NAC):**
 - Dosagem oral inicial: 140mg/kg
 - Dose de manutenção: 70mg/kg a cada 4 horas.
 - Dose endovenosa: inicial de 150mg/kg (40-60min); primeira dose de manutenção de 50mg/kg (em 4 horas); segunda dose de manutenção 100mg/kg (em 16 horas).

- **Ingestão aguda isolada:** a eficiência do anti-doto depende da sua administração antes do acúmulo do metabólito tóxico. Se os níveis séricos não estiverem disponíveis, iniciar a terapia com NAC o mais precocemente possível. Idealmente deve ser iniciado em 8 a 10 horas, reduzindo, mas não descartando seu benefício após 12 a 16 horas. Caso o nível sérico fique entre “toxicidade possível” ou “toxicidade provável” (Figura 1), considerar seriamente a administração de NAC. O protocolo norte-americano convencional indica 17 doses de NAC administradas ao longo de 72h. Protocolos estabelecidos no Canadá, Reino Unido e Europa em geral, utilizaram NAC endovenoso por 20 horas. Em casos simples: administrar NAC endovenoso ou via oral por 20 horas e acompanhar os níveis de transaminases e o TP. Caso haja evidências de lesão hepática, prosseguir tratamento até que os laboratoriais melhorem.
- **Ingestões crônicas:** indica-se terapia com NAC quando:
 1. Ingestão >200mg/kg em 24h, 150mg/kg em 48h, 100mg/kg em 72h ou mais.
 2. Enzimas hepáticas elevadas.
 3. Níveis séricos de paracetamol detectados no soro.
 4. Pacientes de alto risco.
- **Descontaminação:** administrar carvão ativado via oral se o risco de intoxicação justifica o risco da administração do carvão. Pode ser administrado em um período de 60 a 120 minutos após a ingestão. A lavagem gástrica não é necessária após ingestões pequenas a moderadas caso o carvão ativado seja administrado prontamente.
- **Eliminação aumentada:** a hemodiálise é eficiente, mas raramente necessária pois a terapia com NAC é bastante satisfatória.

Farmacodinâmica

Inibe a síntese de prostaglandinas pela inativação da ciclooxigenase (COX), promovendo analgesia e antipirese.

Farmacocinética

Boa absorção oral, sendo 80% da dose oferecida, absorvida no trato gastrointestinal. Início de ação em 15 a 30 minutos. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada. Efeitos adversos como irritação gastrointestinal, diminuição do fluxo sanguíneo renal e disfunção plaquetária podem ocorrer inclusive em doses terapêuticas. No entanto, em geral é muito bem tolerado. O uso para crianças abaixo de 2 anos deve ser evitado.

Dose tóxica

A ingestão aguda de dose inferior a 200mg/kg raramente causa toxicidade, mas a ingestão superior a 400mg/kg pode produzir efeitos sérios como alteração de sensório e acidose metabólica.

Quadro clínico da intoxicação aguda

Os sintomas, em geral, aparecem 4 a 6 horas após a ingestão e desaparecem em 24 horas. Manifestações como náuseas, vômitos e dor abdominal são comuns. Sangramentos gastrointestinais e úlceras são descritos com o uso crônico. Após ingestão massiva (acima de 400mg/kg), os pacientes podem apresentar alteração de sensório, acidose metabólica, insuficiência renal e, mais raramente, depressão respiratória.

Ibuprofeno

Introdução

Agente anti-inflamatório não-esteroidal, popularmente usado como analgésico e antipirético.

Diagnóstico laboratorial /

Exames subsidiários

Avaliação da função renal, gasometria, hemograma com plaquetas, provas de coagulação. Níveis séricos específicos não estão disponíveis e não guiam a abordagem.

Tratamento

Suporte de acordo com a evolução. Descontaminação com carvão ativado no máximo em 2 horas após a ingestão. Não há antídoto específico. Pacientes assintomáticos após 4 a 6 horas da ingestão podem ser considerados livres do medicamento.

2. Descongestionantes tópicos nasais e sistêmicos

Introdução

Os descongestionantes estão disponíveis em várias associações, em geral com anti-histamínicos e analgésicos ou podem ser agentes simpatomiméticos isolados. O uso indiscriminado de descongestionantes em crianças e a disponibilidade dos medicamentos nas residências, além da venda livre facilitam a ocorrência de intoxicações.

Os descongestionantes de uso tópico são derivados imidazolínicos, como a nafazolina e a oximetazolina. Os descongestionantes sistêmicos para uso oral são efedrina e pseudoefedrina.

Na atualidade, há evidências na literatura que reforçam os riscos da auto-medicação com medicamentos usados para controle da tosse e resfriados em crianças, bem como sua prescrição inadequada para crianças menores de 10 anos.

nasais para uso tópico. As intoxicações geralmente acontecem após ingestão acidental por crianças, ou pelo uso indevido como auto-medicação.

Farmacodinâmica

São agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos centrais e periféricos e de receptores imidazolínicos. Muito embora o efeito terapêutico desejado seja o de vasoconstrição (nasal/ocular), podem também estimular os receptores α_2 -adrenérgicos centrais e os receptores imidazolínicos, resultando em marcante efeito simpatomimético, principalmente em crianças menores que 6 anos.

Podem também estimular os receptores α_1 -adrenérgicos periféricos, causando hipertensão transitória que se observa no estágio inicial da intoxicação.

Farmacocinética

São rapidamente absorvidos tanto por via oral, via nasal ou ocular com sintomas surgindo aproximadamente em 1 hora e persistindo por 12 a 24 horas. O pico plasmático máximo é atingido dentro de 2 horas. Distribuem-se por todos os tecidos inclusive para o Sistema Nervoso Central (SNC). É biotransformado principalmente pelo fígado e os produtos de biotransformação são excretados em torno de 24 horas.

Nafazolina e outros imidazolínicos

Substâncias imidazolínicas estão disponíveis em composições de colírios e descongestionantes

Quadro clínico da intoxicação aguda

Após ingestão ou aplicação nasal em crianças menores de 6 anos, o aparecimento dos sintomas é precoce, em até 1 hora.

As intoxicações apresentam quadro clínico característico, são observados hipotermia, taquicardia, palidez, diaforese, sonolência e outros sinais de depressão neurológica. Nos casos mais graves, ocorre hipertensão no início dos sintomas, seguida de hipotensão e bradicardia, depressão respiratória, hipotonia, hiporreflexia, podendo chegar ao coma superficial e apneia.

Dose tóxica

Esta é uma intoxicação predominante da criança, sendo incomum a ocorrência em adultos. A resposta aos simpatomiméticos é variável em cada indivíduo e não está diretamente relacionada à dose. A dose tóxica por via oral não está bem estabelecida. Em crianças menores de 6 anos, a ingestão de quantidades pequenas de 1 a 2 ml de soluções para uso nasal ou ocular contendo imidazolininas podem causar sintomas sistêmicos.

Efeitos adversos tais como tontura, náusea, cefaleia e congestão nasal de rebote foram relacionados ao uso prolongado maior que 5 dias.

Diagnóstico laboratorial / Exames subsidiários

O diagnóstico é predominantemente clínico e os exames laboratoriais geralmente estão normais. O Eletrocardiograma (ECG) pode mostrar bradicardia ou arritmias. O exame toxicológico por CCD (cromatografia de camada delgada) em geral é negativo, e não deve ser solicitado rotineiramente.

Tratamento

Como a absorção é muito rápida, o esvaziamento gástrico e o emprego de carvão ativado não estão indicados. Realizar medidas sintomáticas e de suporte incluindo o aquecimento do paciente, monitorização e oxigênio suplementar se necessário.

A estimulação cutânea leve, geralmente, melhora a bradicardia e a atividade, manter familiares ao lado do paciente. Se a bradicardia resultar em instabilidade hemodinâmica, utilizar atropina na dose de 0,02 mg/Kg IV, repetir se necessário.

A hipertensão arterial é passageira e melhora espontaneamente. Se houver hipotensão arterial, realizar ressuscitação volêmica com solução salina a 0,9%, IV, 10 a 20 ml/Kg. Medidas para aumentar a eliminação não estão indicadas. Não há antídoto específico.

O prognóstico com medidas sintomáticas e de suporte adequadas é bom, em 12 horas, geralmente, o paciente apresenta melhora progressiva dos sintomas da intoxicação.

Paciente com suspeita de ingestão de imidazolininas, mesmo assintomáticos, deve permanecer em observação clínica nas primeiras 6 horas, e pode ser dispensado após este período.

Efedrina e Pseudoefedrina

São substâncias de fácil acesso, disponíveis nos descongestionantes sistêmicos, com alto potencial de toxicidade, pois apresentam índice terapêutico estreito. Devido às suas propriedades estimulantes, são utilizadas como droga de abuso; também são usadas como componente de suplementos alimentares com a finalidade de aumentar o desempenho físico.

Farmacodinâmica

Reduzem a congestão nasal estimulando os receptores α e β -adrenérgicos nos vasos sanguíneos, causando vasoconstrição e diminuição do volume da mucosa desobstruindo vias aéreas e a resistência ao fluxo de ar.

Farmacocinética

Absorção rápida pelo trato gastrointestinal, com pico plasmático entre 2 e 4 horas após a ingestão. A meia vida de eliminação da efedrina em dose terapêutica é de 6 horas.

Dose tóxica

Varia conforme o agente, porém sintomas podem ocorrer a partir do dobro da dose terapêutica.

Quadro clínico da intoxicação aguda

Após ingestão de dose elevada de descongestionantes, a maioria dos pacientes apresenta uma síndrome simpatomimética devido a ação direta nos receptores α e β -adrenérgicos e pelo acúmulo de catecolaminas (dopamina e norepinefrina) na junção neural, levando à estimulação do SNC, midríase, hipertensão, taquicardia, ou bradicardia reflexa. Casos graves são incomuns, porém podem resultar em convulsões, alucinações e arritmias cardíacas.

Diagnóstico laboratorial / Exames subsidiários

O diagnóstico da intoxicação por descongestionantes simpatomiméticos é clínico. O ECG é

útil para o reconhecimento de arritmias cardíacas nos casos graves. Pode ser realizada a triagem de drogas de abuso em urina para diagnóstico diferencial com outros estimulantes. Considerar tomografia de crânio em pacientes com déficit neurológico focal para descartar hemorragia cerebral.

Tratamento

Esvaziamento gástrico e carvão ativado em dose única estão indicados se a ingestão for recente (na primeira hora), avaliando as associações presentes no medicamento. Realizar medidas sintomáticas e de suporte incluindo monitorização e oxigênio suplementar se necessário.

Pacientes com agitação intensa ou que apresentem convulsões devem ser tratados com benzodiazepínico. Evitar o uso de beta-bloqueadores pelo risco de exacerbação da bradicardia e hipertensão. A hipertermia deverá ser tratada com medidas físicas de resfriamento.

3. Anti-histamínicos H₁

Introdução

A histamina, amina biogênica com várias funções fisiológicas e ligada ao desencadeamento de processos patológicos importantes no organismo, interage com seus receptores, identificados como H₁, H₂, H₃ e H₄ em vários locais de ação. Discutiremos aqui os fármacos **anti-histamínicos H₁ (AH₁)**, por serem os mais utilizados em crianças e adolescentes no controle de manifestações alérgicas, como rinite alérgica, urticária aguda e dermatite atópica, e, em associação com princípios ativos de outros grupos, na formulação de medicamentos ditos "antigripais". Esta última indicação, apesar de eficácia questionada pela literatura, inclusive em revisões sistemáticas recentes, continua à disposição no mercado farmacêutico.

Os anti-histamínicos, por serem prescritos em larga escala, geralmente podem estar disponíveis no ambiente doméstico, estando frequentemente envolvidos em casos de ingestão acidental ou sobredosagem em pacientes pediátricos.

Com relação a seus efeitos terapêuticos, eficácia e segurança, os anti-histamínicos H₁ são divididos em dois subgrupos:

- Primeira geração (ou "sedantes") como difenidramina, clorfeniramina, prometazina, hidroxizina entre outros, e
- Segunda geração (ou "não sedantes") como loratadina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, desloratadina, rupatadina e bilastina.

Os de primeira geração se caracterizam por sua capacidade de transpor a barreira hematoencefálica e por sua inespecificidade, atuando também em receptores colinérgicos muscarínicos, α adrenérgicos, serotoninérgicos, e em canais de sódio rápidos, com maior potencial de efeitos adversos indesejáveis e tóxicos. Com vidas médias em geral mais curtas, necessitam de doses a intervalos menores (como a cada 8 horas) para manutenção de seus efeitos terapêuticos.

Os de segunda geração apresentam perfil terapêutico mais conveniente, por atravessarem menos a barreira hematoencefálica (menor incidência de efeitos sedativos como sonolência) e terem menor afinidade por outros receptores. Suas vidas médias mais longas permitem boa resposta terapêutica com uma ou duas doses diárias. Alguns anti-histamínicos de segunda geração, como o astemizol e a terfenadina, que apresentaram, por interações farmacológicas ou por ação direta, efeitos cárdiotóxicos (como indução de arritmias) foram retirados do mercado há vários anos.

Farmacocinética

O pico de ação terapêutica da maioria dos AH₁ varia entre 1 hora (difenidramina, cetirizina) e 2 a 4 horas (fexofenadina). Em caso de ingestão de doses supraterapêuticas ou tóxicas, a maioria dos pacientes apresenta sintomas em 1 a 4 horas. A biotransformação dos AH₁ é hepática, na maior parte do grupo, com eliminação por via renal (urina). Entre os AH₁ de segunda geração, a fexofenadina se diferencia por apresentar maior eliminação biliar (fecal). A maioria apresenta metabólitos ativos. Como as vidas médias são altamente variáveis (difenidramina 2-14 horas, clorfeniramina 2-14 horas, cetirizina 2-6 horas, fexofenadina 9-20 horas), em casos de superdosagem a duração dos quadros clínicos também será variada. É importante lembrar também que, em quadros de intoxicação, efeitos anticolinérgicos como redução do trânsito gastrointestinal podem levar ao prolongamento da duração do quadro pelo retardo na absorção e eliminação do fármaco.

Farmacodinâmica

Os fármacos AH₁ atuam como agonistas inversos da histamina inibindo assim as manifestações desencadeadas por ela nos diversos sítios de ação, evitando assim o surgimento de vasodilatação, prurido e espirros, entre outros. Efeitos sedativos são mais proeminentes com prometazina e difenidramina, por exemplo, por sua maior fixação aos receptores do SNC, e menos observados com os AH₁ de segunda geração.

Os efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos (agindo em receptores muscarínicos) produzidos por superdosagem de AH₁ de primeira geração costumam ser importantes e clinicamente indistinguíveis dos produzidos por fármacos anticolinérgicos típicos.

Mecanismo de ação tóxica

Como já visto, as manifestações tóxicas são devidas à exacerbação da ação tanto sobre receptores específicos, como os H₁ centrais (sedação), quanto sobre os demais, como colinérgicos muscarínicos, principalmente pelos anti-histamínicos de primeira geração. Alguns representantes, como a prometazina, têm ação importante sobre receptores α adrenérgicos (hipotensão). Ciproheptadina se destaca por sua afinidade por receptores serotoninérgicos (5-HT). Como também são descritas ações sobre canais de sódio rápidos, distúrbios de condução cardíaca podem ocorrer com maior frequência nas intoxicações com alguns representantes desse grupo, como a difenidramina.

Doses Tóxicas

Em geral, toxicidade ocorre com ingestão de 3 a 5 vezes a dose terapêutica usual para a idade (Olson). Crianças são mais sensíveis aos efeitos tóxicos do que os adultos. Os AH₁ de primeira geração produzem quadros mais graves e com doses menores em relação aos de segunda geração. Como exemplo, estima-se que doses como

300 mg de loratadina (mais de trinta vezes a dose terapêutica máxima diária em pediatria) produzam apenas efeitos tóxicos discretos em crianças.

Quadro Clínico (Intoxicação aguda)

Os AH1 de primeira geração produzem depressão do SNC como sonolência, manifestações anticolinérgicas como midríase, agitação, distúrbios gastrintestinais (redução do trânsito), secura da pele e da boca, hiperemia (rubor) facial, hiperpirexia e retenção urinária. Nistagmo, ataxia, hipo ou hipertensão arterial e ataxia também foram registrados. Mais raramente, podem ocorrer convulsões. Quadros graves podem curar com agitação importante, psicose, rabdomiólise e síndrome neuroléptica maligna. Coma prolongado e íleo paralítico também foram observados.

Os pacientes com intoxicação aguda por AH1 de segunda geração evoluem com quadros mais leves na maioria das vezes, com sonolência ou agitação, cefaleia e distúrbios gastrintestinais. Existem raros relatos de alterações na condução cardíaca (prolongamento de QT, arritmias) com agentes como loratadina e cetirizina.

Diagnóstico laboratorial e Exames subsidiários

O diagnóstico de intoxicação aguda é feito, na maioria das vezes, pela história clínica. Em casos duvidosos, os principais anti-histamínicos H₁ fazem parte do painel de rastreamento ("screening") toxicológico, onde testes qualitativos (cromatografia de camada delgada) são capazes de detectar a presença de fármacos e/ou seus metabólitos em amostra de urina. No Brasil, alguns Centros de Informação e Assistência Toxicológica possuem laboratórios especializados que podem auxiliar nestes casos.

Testes quantitativos, com medida de níveis plasmáticos, não têm utilidade nas intoxicações por AH₁, por não contribuírem para indicação de medidas terapêuticas ou estadiamento quanto a gravidade ou o prognóstico.

Nos casos mais graves, a gasometria arterial, a glicemia, os eletrólitos, e a determinação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) são úteis no acompanhamento da evolução. Monitoramento cardíaco, ECG e oximetria de pulso também se aplicam, mesmo em casos inicialmente assintomáticos.

Tratamento

Pacientes que chegam precocemente (na primeira hora após a ingestão de doses potencialmente tóxicas) ao atendimento podem receber carvão ativado (CA) 1g/Kg de peso por via oral (VO), visando a descontaminação gastrintestinal.

Caso o paciente apresente comprometimento do nível de consciência já na chegada à emergência (coma), a administração do CA via sonda gástrica deve ser obrigatoriamente precedida de proteção da via aérea (tubo traqueal) pelo risco de aspiração. Em pacientes muito agitados e combativos, o risco de aspiração também é considerável.

Avaliação contínua do nível de consciência (Escala de Glasgow ou AVPU) deve ser feita a intervalos regulares durante a observação do paciente, bem como da frequência respiratória.

Pacientes em observação, que não desenvolvam quadro clínico dentro de 6 horas, poderiam ser liberados, com devida orientação dos pais sobre eventual retorno, se necessário.

Pacientes hipotensos podem receber reposição de volume (cristaloides) sob monitoramento cardíaco.

Ocorrendo convulsões, o tratamento de escolha são os benzodiazepínicos:

- Diazepam: 0,1-0,3 mg/Kg (máximo 10 mg/dose) EV lenta (2 minutos);
- Midazolam: 0,2 mg/Kg (máximo 6 mg/dose) IM, útil quando houver dificuldade a acesso venoso, podendo ser repetido em 10 a 15 minutos, se necessário;
- Midazolam: 0,15-0,2 mg/Kg EV, seguidos de infusão contínua de 1 mcg/Kg/min, nos casos de "status epiléptico" refratário.

Casos com agitação e delírio devem ser tratados inicialmente em ambiente calmo e abordagem tranquilizadora (“talk down”). Benzodiazepínicos também podem ser usados. Haloperidol e outros neurolepticos são contraindicados aqui pelo risco de desregulação térmica.

Nota Importante! O uso de Fisostigmina (anticolinérgico não disponível comercialmente no Brasil, junho 2017) é proposto nos Estados Unidos da América para o tratamento do delírio associado às intoxicações por anticolinérgicos. Seu uso deve ser evitado nas intoxicações por anti-histamínicos H₁ pelo risco aumentado de convulsões.

A hiperpirexia deve ser combatida com meios físicos: remoção de vestimentas, resfriamento do ambiente e uso de esponjas ou compressas frias.

Caso seja detectado aumento de CPK: manter fluxo urinário adequado com infusão de cristalo-

loides. Alcalinização urinária (SG 5% com 100 mEq/L de bicarbonato de sódio) é preconizada por alguns autores, mas sua eficácia não está bem estabelecida no tratamento das complicações renais da rhabdomiólise (prevenção da formação de cilindros de mioglobina e insuficiência renal aguda).

Em intoxicações graves onde ocorrerem depressão miocárdica e distúrbios de condução cardíaca (alargamento do espaço QRS ao ECG), pode ser realizado “bolus” de bicarbonato de sódio (1-2 mEq/kg) EV. A resposta esperada é a normalização do ECG com retorno do QRS à sua duração normal.

Por fim, não há indicação de medidas de depuração como hemodiálise, diálise peritoneal ou hemoperfusão no manejo das intoxicações agudas por anti-histamínicos H₁, por serem ineficazes neste contexto.

4. Anti-espasmódicos

Anticolinérgicos

Introdução

O butilbrometo de escopolamina ou hioscina (Buscopan®) é um exemplo de medicamento desse grupo (anticolinérgico). É um derivado quaternário da amônia. Tem ação antiespasmódica e está indicado para alívio de espasmos dos tratos gastrintestinal e geniturinário, cólicas biliar e renal e na síndrome do cólon irritable. Pode também ser utilizado em procedimentos de Endoscopia e Radiologia. A intoxicação quando ocorre, raramente é grave.

Farmacodinâmica

Esta droga inibe as ações da acetilcolina sobre os receptores colinérgicos muscarínicos,

sendo afetados principalmente os músculos cardíaco e liso e as glândulas exócrinas.

Farmacocinética

É pouco absorvido após administração oral (mais ou menos 8%); o pico da concentração plasmática ocorre após 2 horas e estudos em animais demonstraram que não há passagem para o cérebro (por isso efeitos anticolinérgicos são raros, mas possíveis de ocorrer em crianças). A meia vida terminal de eliminação, após administração oral de doses únicas entre 100 e 400 mg, varia de 6 a 11 horas. A dose tóxica descrita é de 10 mg/kg, pelas vias oral e parenteral. A principal rota metabólica é a hidrólise da ligação éster. A principal via de excreção após uso oral são as fezes (aproximadamente 90%) e depois os rins (2% a 5%).

Mecanismo de toxicidade

As medicações anticolinérgicas (antimuscarínicas) são antagonistas competitivos da acetilcolina pelos receptores muscarínicos, causando toxicidade nos sistemas nervoso central (SNC) e/ou periférico (músculos cardíaco e liso e glândulas exócrinas).

Quadro clínico

Os efeitos periféricos colaterais mais comuns são pele quente e ruborizada, *rash* cutâneo, boca e língua secas, pupilas dilatadas, visão borrada, fotofobia, febre, diminuição da motilidade gástrica e intestinal, e retenção urinária. Pode ocorrer bradicardia seguida de taquicardia e hipertensão arterial.

Os efeitos centrais incluem ataxia, delírio, agitação, agressão, alucinações visuais e auditivas, dificuldade de fala, convulsões, mioclonias e hipertonia.

Diagnóstico laboratorial

Não há método de rotina para detecção de Hioscina (Buscopan®) em soro ou urina. O laboratório pode ser útil naqueles casos que evoluem com rabdomiólise (agitação prolongada, convulsões, coma) para avaliar a função renal e monitorar a fosfocreatinoquinase (CPK).

Tratamento

O tratamento é basicamente sintomático e de suporte, pois não há antídoto no Brasil (fisostigmina).

1. Realizar as manobras de ressuscitação (ABCD)

2. É recomendada a ressuscitação prolongada após os envenenamentos, pois o paciente pode recuperar-se sem sequela neurológica.

3. Se o paciente for sintomático, porém consciente e com vias aéreas pervias, pode-se utilizar carvão ativado (0,5 a 1g/kg peso de solução a 10%, diluída em água ou suco até no máximo 50g) dentro das primeiras duas horas da ingestão. Lembrar que as medicações anticolinérgicas costumam retardar o esvaziamento gástrico e pode haver benefício de medidas de descontaminação mais tardiamente.

4. Se houver agitação ou delírio: Midazolam (0,05 a 0,15 mg/kg até no máximo 10 mg IV ou 0,2 a 0,3 mg/kg até máximo de 10 mg VO). As doses podem ser repetidas se necessário.

5. Se houver convulsões: Diazepam (0,1 a 0,3 mg/kg na criança até 10 mg) ou Midazolam como acima.

6. Se há hipertermia: leve ou moderada, deve-se fazer as medidas convencionais. Acima de 39°C utilizar gelo e sedação com Midazolam ou Diazepam. Se o quadro é mais grave, com temperaturas acima de 41°C, considerar intubação com paralisia. Pode ser considerado o uso de Dantrolene se houver hiperatividade muscular (1mg/kg IV até no máximo 10 mg/kg).

7. Se há rabdomiólise: Monitorar função renal, dosagens de enzimas musculares, principalmente CPK. Hidratação adequada e controle de diurese. Se insuficiência renal aguda, considerar hemodiálise ou hemofiltração.

5. Anti-convulsivantes

Introdução

As drogas anticonvulsivantes são um grupo de fármacos frequentemente prescritos na prática clínica, cujos efeitos adversos e secundários à superdosagem são variados, sistêmicos e inespecíficos. Esses fármacos podem ser divididos em três grupos: 1) seletivos/não sedativos que agem alterando o fluxo de íons (sódio) como a carbamazepina e hidantoínas; 2) não seletivos/sedativos que alteram o ácido gama-aminobutírico (GABA) pós-sináptico como barbitúricos e fenobarbital e 3) agentes cujo mecanismo de ação não está completamente elucidado como a etosuximida. Serão aqui apresentados a carbamazepina e o ácido valproico.

As intoxicações por anticonvulsivantes são muito comuns, em maior número pela carbamazepina. No entanto, casos fatais não são frequentes quando isoladamente, a não ser quando associados a outros depressores do sistema nervoso central (SNC).

Carbamazepina e Oxcarbazepina

A carbamazepina é quimicamente derivada dos fármacos antidepressivos tricíclicos e suas ações farmacológicas lembram às da fenitoína. A oxcarbazepina é uma pró-droga, cujo agente ativo é 10-hidroxicarbazepina, e possui perfil terapêutico semelhante ao da carbamazepina, com toxicidade menor.

Farmacocinética

A absorção da carbamazepina pelo trato gastrointestinal é lenta e errática, e os níveis máximos podem ser retardados por 6 a 24 horas, particularmente após uma superdosagem (absorção contínua por até 96 horas em preparações de liberação estendida). A meia-vida de eliminação

é variável e sujeita à autoindução de enzimas do citocromo P-450, sendo a meia-vida da carbamazepina de cerca de 18 a 55 horas (inicialmente) até 5 a 26 horas (com o uso prolongado).

Mecanismo de ação tóxica

A maior parte das manifestações tóxicas parece estar relacionada aos seus efeitos anticolinérgicos e depressores do SNC. Ela também altera a função cerebelar vestibular do tronco cerebral. Além disso, provavelmente devido à sua estrutura química ser semelhante ao antidepressivo tricíclico imipramina, a superdosagem aguda por carbamazepina pode levar ao choque e a distúrbios de condução cardíaca.

Dose terapêutica

A dose terapêutica máxima em crianças abaixo de 6 anos é de 10 a 35 mg/kg/dia. Para crianças de 6 a 12 anos, é de 200mg/dia, até a dose máxima de 1000 mg/dia. As concentrações terapêuticas variam de 4 a 12mg/L.

Dose tóxica

A menor dose fatal relatada foi 1600 mg em um lactente. Níveis séricos menores de 30mcg/mL estão associados a sintomas moderados, e níveis acima de 40mcg/mL são acompanhados de convulsões, coma e hipotensão.

Quadro clínico na intoxicação por carbamazepina

Ataxia, nistagmo, oftalmoplegia, distúrbios do movimento (discinesia, distonia), midríase e taquicardia sinusal são comuns nos casos de superdosagem branda a moderada. Em casos de intoxicações mais graves, podem ocorrer mioclonia, choque (incluindo estado epiléptico), hipertermia, coma e parada respiratória. Com base na

sua semelhança estrutural aos antidepressivos tricíclicos, a carbamazepina pode causar prolongamento de QRS e do intervalo QT e depressão miocárdica. Após superdosagem aguda, manifestações de intoxicação podem ser retardadas por várias horas devido à sua absorção errática. O uso crônico tem sido associado a depressão da medula óssea, hepatite, doença renal, cardiomiopatia, hiponatremia e dermatite esfoliante. A carbamazepina também tem sido relacionada a síndromes de rigidez e hipertermia (síndrome maligna neuroléptica e síndrome serotoninérgica) em combinação com outros fármacos.

Quadro clínico na intoxicação por oxcarbazepina

Os dados sobre intoxicação são limitados. As manifestações clínicas incluem vômitos, bradicardia, hipotensão, zumbido, vertigens, diplopia, sonolência e letargia. A hiponatremia é dose dependente e mais frequente que na carbamazepina, podendo causar coma e convulsões.

Diagnóstico laboratorial e exames subsidiários

O diagnóstico, em geral, é realizado com o histórico de exposição e na presença de sinais clínicos, no caso da carbamazepina, a taquicardia. Obter o nível sérico padrão de carbamazepina e repetir a avaliação dos níveis a cada 4 a 6 horas para descartar a absorção retardada ou prolongada. O metabólito epóxido da carbamazepina poderá ser produzido em altas concentrações após superdosagem. Ele é quase equipotente e poderá apresentar extensão variável de reação cruzada em alguns imunoenaios com a carbamazepina. A carbamazepina pode produzir um resultado de teste falso-positivo para antidepressivos tricíclicos no exame de triagem toxicológica. Outras análises laboratoriais úteis incluem hemograma, eletrólitos (sódio), glicose, gasometria arterial ou oximetria e monitoramento do ECG.

Tratamento

As medidas incluem tratamento de suporte, como da hipertermia, arritmias cardíacas, hipo-

natremia, distonias, choque e coma. Os pacientes assintomáticos devem ser observados por no mínimo 6 horas após a ingestão e por pelo menos 12 horas se tiverem recebido fármaco de liberação prolongada. A lavagem gástrica é eficaz apenas quando empregada ao limite de tempo da ingestão (até 1-2 horas pós ingesta). Administração de CA VO em múltiplas doses caso as condições sejam apropriadas tem sido eficaz na intoxicação grave, associado ao uso de manitol 20% diluído em 100ml de soro/dia. As doses repetidas de CA poderão aumentar a depuração da carbamazepina em até 50%, assim como impedir a absorção sistêmica de massas de comprimidos no trato gastrointestinal. Não é conhecida a função do bicarbonato de sódio no prolongamento de QRS. A fisostigmina não é recomendada no caso de sintomas colinérgicos. A hemodiálise associada ou não à hemoperfusão é altamente eficaz para a carbamazepina e pode ser indicada no caso de intoxicação grave. A diálise peritoneal não remove a carbamazepina de maneira eficiente. A plasmáfereze tem sido usada em crianças com intoxicação por carbamazepina. Correção da hiponatremia é necessário, em especial na intoxicação por oxcarbazepina.

O uso de diazepínicos ou barbitúricos é indicado no controle de convulsões.

Ácido valproico

O ácido valproico é um anticonvulsivante estruturalmente singular. É usado no tratamento de crises de ausência, crises parciais complexas e convulsões generalizadas e é agente secundário no estado epilético refratário. É um agente reconhecidamente teratogênico, causando dismorfismo facial, malformações cardíacas, lábio leporino, fenda palatina, malformações do tubo neural (espinha bífida) e retardo mental.

No uso pediátrico, a experiência indica que crianças menores de dois anos têm risco aumentado de dano hepático e esse risco diminui progressivamente em pacientes mais velhos.

Farmacodinâmica

O ácido valproico dissocia-se no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada ao aumento dos níveis do GABA no cérebro pela inibição enzimática da GABA-transaminase.

Farmacocinética

O ácido valproico é absorvido pelo trato gastrointestinal rápida e completamente. Ocorre atraso na absorção da preparação Depakote (divalproato de sódio) devido à sua fórmula de liberação continuada, bem como à conversão intestinal do divalproato em duas moléculas de ácido valproico. O ácido valproico é metabolizado predominantemente pelo fígado e sofre certo grau de recirculação hepática. A meia-vida de eliminação é de 5 a 20 horas (média de 10,6 horas). No caso de superdosagem, a meia-vida poderá ser prolongada, sendo de até 30 horas.

Mecanismo de ação tóxica

O ácido valproico é um ácido carboxílico de cadeia ramificada que eleva os níveis do neurotransmissor inibidor do GABA e prolonga a recuperação dos canais de sódio inativados. Essas propriedades podem ser responsáveis pela sua ação depressora geral do SNC. Ocorre alteração no metabolismo dos ácidos graxos, com comprometimento da beta-oxidação mitocondrial e interrupção do ciclo da ureia, podendo causar hiperamonemia, hepatotoxicidade, distúrbios metabólicos, pancreatite, edema cerebral após alguns dias da *overdose* e depressão da medula óssea. Alguns desses efeitos podem estar associados à deficiência de carnitina. A hepatotoxicidade é o efeito mais grave e pode ser leve a moderada (assintomática, reversível e autolimitada), ou grave (com falência hepática aguda idiossincrática) com potencial evolução fatal.

Dose Tóxica

Dose terapêutica máxima pediátrica é de 60 mg/kg/dia. A mais baixa dose fatal publicada foi

15g (750 mg/kg) em uma criança de 20 meses. Concentrações séricas maiores de 450mg/L resultam em intoxicação moderada a grave, e níveis séricos acima de 850mg/L levam à acidose metabólica e coma.

Quadro clínico na intoxicação aguda

A ingestão aguda normalmente causa desconforto gastrointestinal, depressão variável do SNC (confusão, desorientação, obtundação e coma com insuficiência respiratória) e, ocasionalmente, hipotensão com taquicardia e intervalo QT prolongado. As pupilas podem apresentar miose, e o quadro parece como a intoxicação por opiáceos. A parada respiratória tem sido associada à intoxicação grave e a morbidade e a mortalidade advindas da intoxicação por ácido valproico parecem estar relacionadas principalmente à hipoxia e à hipotensão refratária. Aumentos transitórios dos níveis de transaminases têm sido observados na ausência de evidências de toxicidade hepática. A hiperamonemia com encefalopatia tem sido observada com níveis terapêuticos e, nos casos de superdosagem, sem outras evidências de disfunção hepática. A hiperamonemia também poderá estar associada a risco mais elevado de edema cerebral. Há possibilidade de acidose metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Outras complicações ou sequelas tardias associadas à intoxicação grave podem incluir mielossupressão, atrofia do nervo ótico, edema cerebral, edema pulmonar não cardiogênico, anúria e pancreatite hemorrágica. Alopecia, aplasia de hemácias, trombocitopenia e neutropenia têm sido associadas tanto à intoxicação aguda quanto à intoxicação crônica pelo ácido valproico.

Diagnóstico laboratorial e Exames subsidiários

O diagnóstico é realizado em geral pelo histórico de exposição e pelos sinais clínicos, como os achados característicos de depressão do SNC e distúrbios metabólicos. Determinar o nível sérico e se possível seriado particularmente após a ingestão de preparações de divalproato, devido ao potencial de absorção tardia. Níveis máximos

têm sido registrados em até 18 horas após a superdosagem por divalproato e poderão demorar mais ainda a serem atingidos após a ingestão de fórmulas de liberação prolongada. Determinar os níveis de eletrólitos, glicose, ureia, creatinina, cálcio, amônia (nota: usar tubos coletores de sangue de tampa cinza/oxalato para prevenir falsa elevação da amônia devido à quebra do aminoácido *in vitro*), aminotransferases hepáticas, bilirrubina, tempo de protrombina, lipase, amilase, osmolaridade sérica, gasometria arterial ou oximetria, monitoramento do ECG e hemograma. O ácido valproico pode levar a níveis falso-positivos de corpos cetônicos na urina.

Tratamento

As medidas incluem tratamento de suporte vital, das convulsões e hipotensão caso ocorram. Não existem antídotos específicos. Tratar a acidose, a hipocalcemia e a hipernatremia. Monitorar os pacientes por pelo menos 6 a 12 horas. A naloxona parece útil nos casos de depressão do SNC no coma pelo ácido valproico. A L-carnitina tem

sido usada para tratar a hiperamonemia induzida pelo ácido valproico e a hepatotoxicidade. Doses múltiplas de carvão ativado podem aumentar a depuração, interrompendo a recirculação entero-hepática, porém não existem evidências sólidas que tenham avaliado os possíveis benefícios.

O ácido valproico tem alta ligação às proteínas séricas mesmo em níveis terapêuticos. Esse fato torna viável a remoção extracorpórea durante episódio de superdosagem. Tal procedimento deverá ser considerado nos pacientes com altos níveis séricos associados à intoxicação grave. O procedimento de hemodiálise poderá levar à redução de 4 a 10 vezes da meia-vida de eliminação. A diálise também corrige distúrbios metabólicos, remove metabólitos de ácido valproico e amônia e está associada a um aumento nos níveis de carnitina livre. Ainda não se sabe se o uso de dialisadores de alta eficiência e/ou alto fluxo é mais vantajoso. A hemoperfusão com carvão (isolada ou em série com a hemodiálise) tem sido usada com depurações semelhantes às observadas com hemodiálise.

6. Broncodilatadores (Agentes β 2 agonistas)

Introdução

Broncodilatadores são fármacos simpatomiméticos que atuam pela interação com receptores adrenergicos do tipo beta, e por isso, também são chamados de agonistas β 2-adrenérgicos. Inicialmente a terapia broncodilatadora era realizada com agentes inespecíficos, como a adrenalina, um agonista α e β adrenérgico e o isoproterenol, um agonista β 1 e β 2-adrenérgicos, com muitos efeitos cardiovasculares. O desenvolvimento dos agonistas β 2-adrenérgicos seletivos melhorou a terapia para broncoconstrição, evitando muitos dos efeitos adversos das terapias utilizadas an-

teriormente. Todos os agonistas β 2-adrenérgicos têm efeitos clínicos muito semelhantes, as diferenças estão nas suas farmacocinéticas.

Os agonistas β 2-adrenérgicos seletivos podem ser de curta duração, como o fenoterol, o salbutamol e a terbutalina, ou de longa duração como o formoterol, o salmeterol e o clenbuterol.

Os broncodilatadores são amplamente utilizados no tratamento da asma e outras doenças pulmonares que cursam com constrição reversível das vias aéreas. Os efeitos adversos estão associados a doses terapêuticas e sobredosagem.

Intoxicações agudas em crianças são mais comuns em casos de ingestão de preparações para uso por via oral do salbutamol. A toxicidade associada à terbutalina é raramente relatada.

O clenbuterol, um agonista β 2-adrenérgico de ação prolongada, tem sido usado para tratamento de asma desde a década de 1980. Em diversos países, incluindo Brasil e Estados Unidos, seu uso não é autorizado para humanos. Em medicina veterinária, tem uso restrito como broncodilatador em equinos. O clenbuterol também tem efeitos anabólico e termogênico, devido sua ação também em receptores β 3-adrenérgicos. Tal efeito provoca aumento da massa muscular estriada e diminuição da deposição de gordura corporal e, por isso, tem sido utilizado de forma ilícita para aumento da produção de carne de gado, com descrição de “surto” de intoxicação em humanos que consumiram carne adulterada na Espanha, Itália e Portugal. Considerando essa ação farmacológica, o uso ilegal do clenbuterol também tem sido descrito em fisiculturistas, que compram o medicamento para uso veterinário pela internet. Intoxicações por clenbuterol também têm sido descritas em consumidores de cocaína e heroína adulteradas com esse fármaco.

Farmacodinâmica

A utilização de broncodilatadores visa reduzir a ação dos neurotransmissores que desencadeiam o broncoespasmo e ativar os mecanismos que induzem o relaxamento do músculo liso nos brônquios. Os agonistas β 2-adrenérgicos seletivos atuam muito especificamente nos receptores β 2, embora possam também ter efeitos β 1, especialmente em altas doses. Outros efeitos do agonismo β 2 incluem o relaxamento das musculaturas vascular e uterina e o aumento da glicemia. Este efeito é decorrente do estímulo à glicogenólise, tanto hepática quanto no músculo esquelético, e à gliconeogênese. A tabela 1 demonstra os efeitos da estimulação dos diferentes receptores adrenérgicos.

Tabela 1. Efeitos da estimulação dos receptores adrenérgicos.

	Tecido	Receptor	Efeito
Coração	Nodo AS	β 1 β 2	Aumento da frequência cardíaca
	Nodo AV	β 1 β 2	Aumento da velocidade de condução
	Átrio	β 1 β 2	Aumento da contratilidade
	Ventrículo	β 1 β 2	Aumento da contratilidade e condutividade
	Artérias	β 2	Vasodilatação
	Veias	β 2	Vasodilatação
	Músculo Esquelético	β 2	Vasodilatação
	Fígado	β 2	Glicogenólise e gliconeogênese
	Adipócitos	β 1 β 3	Lipólise
	Brônquios	β 2	Broncodilatação
	Rins	β 1	Liberação de renina
	Trato Gastrointestinal	β 2	Relaxamento da musculatura

A estimulação de receptores β -adrenérgicos ativa a adenilciclase, enzima que transforma o ATP em AMP cíclico. O AMP cíclico é um mensageiro intracelular com diversas funções: 1) promove a redução de Ca^{2+} no citosol, que é necessário para haver a contração da musculatura brônquica; 2) ativa a fosforilase, que acrescenta radicais às proteínas contráteis, favorecendo seu relaxamento e 3) ativa a Na/K ATPase, promovendo o influxo de potássio para o intracelular e consumindo ATP.

Os broncodilatadores podem exercer seus efeitos de diversas formas: ativando diretamente os receptores β 2-adrenérgicos, como o salbutamol; pode ser recolhido num depósito de membrana para promover seu efeito de forma sustentada, como o formoterol; ou interagindo com um sítio auxiliar receptor-específico como o salmeterol. Estas diferenças não parecem ser relevantes na toxicidade aguda, contudo, evidências emergentes sugerem que o uso prolongado de agonistas β 2-adrenérgicos de ação prolongada pode ter efeitos adversos graves.

O uso excessivo de agonistas β 2-adrenérgicos pode resultar em taquiflaxia, um fenômeno em que ocorre a regulação negativa dos receptores e os efeitos da droga diminuem como resultado do excesso de uso. Consequentemente, os doentes podem necessitar de doses cada vez mais elevadas para obter os mesmos efeitos clínicos anteriormente obtidos com doses mais baixas, aumentando o risco de efeitos adversos.

Farmacocinética

Os agonistas β 2-adrenérgicos são bem absorvidos tanto por via inalatória como por ingestão, e grande parte dos compostos β 2 agonistas de uso inalatório apresentam boa biodisponibilidade quando ingeridos por via oral. A absorção, a distribuição e a eliminação são bastante variáveis.

O salbutamol é um broncodilatador amplamente utilizado e possui apresentações por via oral e inalatória. As concentrações plasmáticas máximas de salbutamol são alcançadas 2-5 horas após a inalação e 2-2,5 horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é entre 4-6 horas. Ele é metabolizado extensivamente no fígado e é excretado na urina e fezes como fenoterol e metabolitos.

A terbutalina tem biodisponibilidade oral de 10-15%. Quando inalado na forma de aerossol, a absorção das vias aéreas é inferior a 10%. A meia-vida de eliminação após a administração endovenosa varia entre 16 e 20 horas. A terbutalina é parcialmente metabolizada no fígado, principalmente em conjugados inativos. Com a administração parenteral, 60% da dose é excretada inalterada na urina.

O clenbuterol tem meia-vida de aproximadamente 22 horas e duração prolongada de ação. É mais potente que outros agonistas β 2-adrenérgicos, com dose terapêutica típica de 20 a 40 mcg, em oposição a miligramas para outros agonistas β 2-adrenérgicos.

Intoxicações graves com salmeterol são improváveis devido às pequenas doses envolvidas. As concentrações pico ocorrem entre 5-15 minutos após a inalação. Na terapia crônica, um

segundo pico também é observado após 45-90 minutos. A meia-vida é de cerca de 5,5 horas.

O formoterol atinge concentrações plasmáticas máximas 5 minutos após a inalação de uma formulação em pó, 15 minutos após a inalação de um produto aerossol e 30-60 minutos após a ingestão. A meia-vida de eliminação é de 2-10 horas.

Mecanismo de ação tóxica

Toxicidade cardiovascular

Intoxicações por β 2-agonistas seletivos promovem menos sintomas clinicamente evidentes do que as por agentes não-seletivos devido aos menores efeitos vasoconstritores e hipertensivos daqueles em superdosagens.

Doses elevadas de broncodilatadores podem reduzir sua seletividade e ocorrer também estímulo de receptores β 1. O efeito inotrópico positivo, que aumenta a pressão arterial sistólica, combinado à vasodilatação periférica, decorrente do agonismo β 2, levam ao alargamento da pressão de pulso, que é característico nas intoxicações mais graves que cursam com repercussão hemodinâmica.

A arritmia mais comumente associada aos agentes β 2 adrenérgicos é a taquicardia sinusal. Em intoxicações especificamente por clenbuterol, podem ocorrer arritmias de baixo débito e mesmo fibrilação atrial. Precordialgia também é mais comumente associada a esse broncodilatador.

Isquemia miocárdica e infarto são eventos raros, mas que podem ocorrer especialmente com o salbutamol e o clenbuterol. Devido seu uso emergente para fins fisiculturistas, o clenbuterol vem sendo associado a quadros isquêmicos em jovens saudáveis, sem história de doença coronariana.

Elevação de troponina e creatina fosfoquinase muscular (CK-MM) e cardíaca (CK-MB) podem ocorrer após doses altas, especialmente após infusão de terbutalina e nebulizações contínuas com salbutamol. Porém, especialmente em crian-

ças, quando não estão relacionadas a alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia, não têm correlação clínica com efeitos adversos.

Toxicidade metabólica

As intoxicações por broncodilatadores tipicamente provocam hiperglicemia devido ao estímulo à gliconeogênese e à glicogenólise. Porém, intoxicações prolongadas podem resultar em hipoglicemia devido à depleção dos estoques de glicogênio.

O aumento do AMP cíclico pela estimulação β 2-adrenérgica promove influxo de potássio do compartimento extra para o intracelular levando a hipocalcemia. Ainda que o estoque corporal total de potássio seja normal, alterações de condução nos tecidos cardíaco e neuromuscular podem ocorrer.

Hipofosfatemia e hipomagnesemia também podem fazer parte dos quadros de intoxicações mais graves devido ao deslocamento do fosfato e magnésio do compartimento extracelular para o intracelular durante o período de hiperglicemia.

Os efeitos estimulantes no sistema nervoso podem provocar tremores, agitação e convulsões.

Doses tóxicas

A tabela 2 mostra as doses tóxicas descritas para os diversos broncodilatadores.

Tabela 2. Doses tóxicas dos agentes β 2 adrenérgicos

Droga	Dose tóxica
Salbutamol	0,7mg/kg
Terbutalina	1mg/kg
Formoterol	1,5mcg/kg
Clenbuterol	Qualquer quantidade em crianças

Quadro clínico

Nas intoxicações agudas, os sintomas mais comuns são a taquicardia sinusal, os tremores

e a agitação. Os pacientes intoxicados também podem apresentar hipertensão arterial, taquipneia, náuseas e vômitos. Laboratorialmente, é comum encontrar hiperglicemia e hipocalcemia.

Nos quadros graves, pode haver hipotensão arterial e arritmias de alta frequência, como taquicardia supraventricular e fibrilação atrial. Sinais de baixo débito, como redução do volume de diurese e rebaixamento do nível de consciência também são indicativos de gravidade. Os pacientes podem ainda apresentar convulsões devido o excessivo efeito estimulante do sistema nervoso central. Nos exames laboratoriais pode haver acidose, hipomagnesemia e hipofosfatemia.

Diagnóstico laboratorial e Exames subsidiários

O diagnóstico de intoxicação por broncodilatadores é feito pela história de exposição a esses fármacos e pela presença de sinais e sintomas compatíveis. Testes quantitativos, com medida de níveis plasmáticos, não contribuem para indicação de medidas terapêuticas ou estadiamento quanto a gravidade ou prognóstico.

O ECG é um importante exame para o tratamento da intoxicação. Deve ser realizado em todos pacientes sintomáticos e repetido periodicamente, a cada 4 ou 6 horas enquanto houver clínica de estimulação adrenérgica.

Em pacientes que apresentem alterações no eletrocardiograma compatíveis com isquemia, deve-se realizar exames para a dosagem sérica de troponina e creatina fosfoquinase muscular (CK-MM) e cardíaca (CK-MB).

Os eletrólitos séricos, fósforo, magnésio e potássio, devem ser monitorados e, especialmente o potássio, também de forma seriada, com intuito de identificar precocemente alterações que exijam correção.

A glicemia, também deve ser avaliada em todos os pacientes com manifestações de intoxicação e a gasometria arterial naqueles com manifestações graves.

Tratamento

Pacientes expostos a superdosagens, mas que estejam assintomáticos devem permanecer em observação hospitalar, com monitoramento de sinais vitais por pelo menos 4 horas.

Nas intoxicações agudas, as medidas de suporte (assegurar adequação das vias aéreas, respiração e circulação) são sempre prioritárias.

As medidas de descontaminação podem ser consideradas dependendo da apresentação e dose do fármaco, do tempo transcorrido entre a exposição e o atendimento e as condições clínicas do paciente. Êmese não deve ser considerada como forma de descontaminação, uma vez que o procedimento possui alto risco de provocar broncoaspiração, principalmente em crianças, que quanto mais jovens, mais deficientes são seus reflexos de proteção de vias aéreas.

A lavagem gástrica e administração de CA não devem ser considerados rotineiramente nos casos de ingestão de broncodilatadores. Ambos os procedimentos apresentam risco significativo de complicações, sendo a mais frequente delas a broncoaspiração. Tais medidas podem ser consideradas nas seguintes condições: 1 - o fármaco ingerido, naquela dose, é capaz de provocar uma intoxicação grave, que coloca em risco a vida do paciente; 2 - o tempo transcorrido entre a exposição e o atendimento é menor que 1 hora, e 3 - o paciente não apresenta rebaixamento do nível de consciência.

Lavagem gástrica realizada em tempo superior a uma hora não apresenta benefício porque o agente já não se encontra em quantidades significativas no conteúdo gástrico. Em casos de pacientes com depressão neurológica, a lavagem só deve ser realizada após adequada proteção de vias aéreas.

A administração do CA na dose de 1mg/kg (até 50g) por via oral ou por sonda nasogástrica pode ser realizada na sequência da lavagem gástrica ou isoladamente, desde de que atendidas as mesmas condições.

A hipotensão deve ser tratada inicialmente com administração de fluídos isotônicos, como cloreto de sódio a 0,9% ou solução de ringer lactato, em volumes de 20 ml/kg em *bolus*. Se a hipotensão persistir, apesar da administração de volume, deve-se utilizar drogas vasoativas. Como a hipotensão é resultado da ação vasodilatadora dos receptores β -adrenérgicos, é indicado utilizar uma amina vasoativa com efeito α -adrenérgico, por isso a noradrenalina é preferível à dobutamina ou adrenalina.

O uso de β -bloqueadores deve ser considerado no tratamento da taquicardia e arritmias quando houver repercussão hemodinâmica e na hipotensão refratária. Deve-se evitar o uso em pacientes asmáticos, com insuficiência cardíaca grave ou que façam uso de bloqueadores de canal de cálcio. Nos casos com manifestação clínica de hipertensão, o uso de β -bloqueadores pode provocar aumento paradoxal da pressão arterial e vasoconstrição coronariana devido à falta de oposição aos efeitos alfa.

Os β -bloqueadores descritos no tratamento das intoxicações por broncodilatadores são o propranolol, o esmolol e o metoprolol. No Brasil, há somente apresentações de propranolol para uso oral nas dosagens de 10, 20 e 40mg. A dose indicada é de 20 a 40mg de 8/8 horas para adultos e 1 a 2mg de 8/8 horas para crianças.

O esmolol parece ser mais seguro para pacientes asmáticos por ter efeito β_1 seletivo e apresenta também as vantagens de administração endovenosa e meia-vida mais curta ($T_{1/2}$ = 10 minutos), que permitem melhor titulação da dose. Inicia-se infusão de 500mcg/kg, lentamente em *bolus* e mantém-se infusão contínua de 50mcg/kg/min. Deve-se reavaliar o efeito a cada 4 minutos e, se necessário, repetir a dose de ataque aumentando a dose de manutenção em 50mcg/kg de cada vez (máximo 300mcg/kg/min).

O metoprolol possui apresentações para uso oral e endovenoso. A dose endovenosa descrita para intoxicações em adultos é de 2,5 a 5mg em *bolus*, lentamente, a cada 5 minutos até obter-

-se redução da pressão arterial ou da taquicardia de alta frequência. A dose do metoprolol para crianças não está estabelecida.

Para os sintomas de toxicidade em sistema nervoso central (ansiedade, agitação ou convulsões) o tratamento de escolha é com uso de benzodiazepínicos como diazepam, lorazepam ou midazolam.

A hiperglicemia é transitória e normalmente não requer tratamento.

A maioria dos casos de hipocalcemia é bem tolerada, e reverte-se espontaneamente. Mas, qualquer hipocalcemia associada a alterações de eletrocardiograma, como inversão de onda T ou

prolongamento do intervalo QT, deve ser tratada com reposição de potássio de forma cautelosa, lembrando que os estoques corporais não estão diminuídos e pode haver hipercalemia quando os efeitos β -adrenérgicos cessarem e o potássio for redistribuído.

A hipomagnesemia e a hipofosfatemia somente devem ser tratadas caso haja o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

Não há evidências que indiquem utilização de hemodiálise ou hemoperfusão como forma de acelerar a eliminação dos broncodilatadores em casos de intoxicações.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Analgésicos e antitérmicos

1. Olson KR. Manual de Toxicologia Clínica. 6ª ed, Artmed; Porto Alegre, 2014.
2. Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed: Elsevier; Nova Iorque, 2016.

Descongestionantes tópicos nasais e sistêmicos

1. Bates N, Nainggolalan L, Jeffeys K. Sympathomimetic decongestants. In: Bates N, Edwards N, Roper J, et al (eds). Paediatric toxicology handbook of poisoning in children, Londres: Macmillan reference Ltd, 1997.
2. Dias MD, Tuyama ACG, Andrade Filho A. Simpaticomiméticos. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB (eds). Toxicologia na prática clínica, Belo Horizonte: Folium, 2001.
3. Gosselin S. Antihistamines and decongestants. In: Nelson LS, et al (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10ª ed.; New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. J Paediatr Child Health. 2012;48:91-98.
5. Nordst SP, Vivero LE, Cantrel FL. Not just a drop in the bucket – Inversion of oxymetazoline nasal decongestant container increases potential for severe pediatric poisoning. J Pediatr. 2016;168:240-241.

Anti-histamínicos H1

1. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold.
2. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 29;(11):CD009345.
3. Antihistamines. In: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. New York, Elsevier; 2006. p:305-316.
4. Sung V, Cranswick N. Cough and cold remedies for children. Aust Prescriber 2009;32:122-24.
5. Lee JK. Poisoning. In: Marcdante KJ, Kliegman R (eds). Nelson Essentials of Pediatrics. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015. p:139-144.
6. Thomas SHL. Antihistamine poisoning. Medicine. 2012;40:109-10.
7. Manning B. Antihistamines. In: Olson KR. Poisoning & Drug Overdose. New York, Lange/McGraw-Hill; 2007. p: 97-9.
8. Kirk MA, Baer AB. Anticholinergics and Antihistamines. In: Shannon MW et al (ed). Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia, Saunders; 2007. p: 721-734.
9. Gosselin S. Antihistamines and Decongestants. In: Hoffman RS, Lewin NA et al (ed). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York, McGraw-Hill; 2015. p:660-670.
10. Heggenbarth MA and the Committee on Drugs. Preparing for Pediatric Emergencies: Drugs to consider. Pediatrics 2008;121:433-43.

Anti-espasmódicos

1. Micromedex® 2.0, POISINDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA., 2017. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/> Acesso em 20 março 2017.
2. Olson, Kent R. Manual de Toxicologia Clínica. 6ª edição: Editora AMGH, 2014.
3. Toxbase® - Clinical data base of the National Poisons Information Service – NPIS - UK Health Department; 2017. Disponível em: <http://www.toxbase.com.br>. Acesso 20 março 2017.

Anti-convulsivantes

1. Colak A, Memis D, Guzel A, Cerci H, Gurkaynak B. Valproic acid intoxication with suicide attempt in a pediatric patient. *Pediatr Intern.* 2011;53: 781-783.
2. De Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte, Ed Folium, 2001.368p.
3. Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983, 1012p.
4. Lee JK. Poisoning. In: Marcadante KJ, Kliegman R (ed). *Nelson Essentials of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2015, 784p.
5. Micromedex Healthcare® Series. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012.
6. Olson KR. Manual de toxicologia clínica. Porto Alegre, AMGH Editora, 2014, 832p.
7. Rocha GP, Batisita BH, Nunes ML. Use of psychoactive and antiepileptic drugs: guidelines for pediatricians. *J. Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2):45-55.

Broncodilatadores (Agentes β2 agonistas)

1. Hoffman RS. Methylxanthines and selective β2-adrenergic agonists. In: Hoffman RS, Lewin NA, et al eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2015. p 909-920.
2. Hoffman RS, Lewin NA. Sympathomimetic Agents. In: Brent J, Wallace KL, et al eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
3. Hoffman RS, Kirrane BM, Marcus SM; Clenbuterol Study Investigators. A descriptive study of an outbreak of clenbuterol-containing heroin. *Ann Emerg Med.* 2008;52(5):548-53.
4. Kierzkowska B, Stanczyk J, Kasprzak JD. Myocardial infarction in a 17-year-old body builder using clenbuterol. *Circul J.* 2005; 69:1144-1146.
5. Prado CC, Costa ACA, Bucarechi F et al. Acute clenbuterol overdose in a bodybuilder successfully treated with a single dose of oral propranolol. *Clin Toxicol. (Phila)* 2010;48(3):280 (abstract).
6. Varney SM, Mrvos R, Bronstein AC. Mistaken oral ingestion of inhalational medications for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Toxicol.* 2008; 46: 606.
7. Yilmaz HL, Kucukosmanoglu O, Hennes H, Celik T. Salbutamol intoxication: is salbutamol a drug-inducing fever? A case report and treatment strategy. *Eur J Emerg Med.* 2002;9:179-182.

PRESIDENTE:
Luciana Rodrigues Silva (BA)

1º VICE-PRESIDENTE:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

2º VICE-PRESIDENTE:
Edson Ferreira Liberal (RJ)

SECRETÁRIO GERAL:
Sidnei Ferreira (RJ)

1º SECRETÁRIO:
Cláudio Hoinhoff (RJ)

2º SECRETÁRIO:
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

3º SECRETÁRIO:
Virginia Resende Silva Weffort (MG)

DIRETORIA FINANCEIRA:
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

2ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

3ª DIRETORIA FINANCEIRA:
Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)

DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL:
Fernando Antônio Castro Barreiro (BA)

Membros:
Hans Walter Ferreira Greve (BA)
Eveline Campos Monteiro de Castro (CE)
Alberto Jorge Félix Costa (MS)
Analiária Moraes Pimentel (PE)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)
Adelma Alves de Figueiredo (RR)

COORDENADORES REGIONAIS:

Norte:
Bruno Acatauassu Paes Barreto (PA)

Nordeste:
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

Sudeste:
Luciano Amedée Péret Filho (MG)

Sul:
Darci Vieira Silva Bonetto (PR)

Centro-oeste:
Regina Maria Santos Marques (GO)

ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA:
Assessoria para Assuntos Parlamentares:
Marun David Cury (SP)

Assessoria de Relações Institucionais:
Clóvis Francisco Constantino (SP)

Assessoria de Políticas Públicas:
Mário Roberto Hirschheimer (SP)
Rubens Feferbaum (SP)
Maria Albertina Santiago Rego (MG)
Sérgio Tadeu Martins Marba (SP)

Assessoria de Políticas Públicas – Crianças e Adolescentes com Deficiência:
Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)
Eduardo Jorge Custódio da Silva (RJ)

Assessoria de Acompanhamento da Licença Maternidade e Paternidade:
João Coriolano Rego Barros (SP)
Alexandre Lopes Miralha (AM)
Ana Luiza Velloso da Paz Matos (BA)

Assessoria para Campanhas:
Conceição Aparecida de Mattos Segre (SP)

GRUPOS DE TRABALHO:
Drogas e Violência na Adolescência:
Evelyn Eisenstein (RJ)

Doenças Raras:
Magda Maria Sales Carneiro Sampaio (SP)

Atividade Física
Coordenadores:
Ricardo do Régio Barros (RJ)
Luciana Rodrigues Silva (BA)

Membros:
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Patrícia Guedes de Souza (BA)

Profissionais de Educação Física:
Teresa Maria Bianchini de Quadros (BA)
Alex Pinheiro Gordia (BA)
Isabel Guimarães (BA)
Jorge Mota (Portugal)
Mauro Virgílio Gomes de Barros (PE)

Colaborador:
Dirceu Solé (SP)

Metodologia Científica:
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)
Cláudio Leone (SP)

Pediatria e Humanidade:
Álvaro Jorge Madeiro Leite (CE)
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Christian Muller (DF)
João de Melo Régis Filho (PE)

Transplante em Pediatria:
Themis Reverbel da Silveira (RS)
Irene Kazue Miura (SP)

Carmen Lúcia Bonnet (PR)
Adriana Seber (SP)
Paulo Cesar Koch Nogueira (SP)
Fabiana Carlese (SP)

DIRETORIA E COORDENAÇÕES:
DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

COORDENAÇÃO DO CEXTEP:
Hélcio Villaga Simões (RJ)

COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO
Mauro Batista de Moraes (SP)

COORDENAÇÃO DE CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL
José Hugo de Lins Pessoa (SP)

DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

REPRESENTANTE NO GPEC (Global Pediatric Education Consortium)
Ricardo do Rego Barros (RJ)

REPRESENTANTE NA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA (AAP)
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA
Francisco José Penna (MG)

DIRETORIA DE DEFESA PROFISSIONAL, BENEFÍCIOS E PREVIDÊNCIA
Marun David Cury (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DE DEFESA PROFISSIONAL
Sidnei Ferreira (RJ)
Cláudio Barsanti (SP)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Cláudio Orestes Brito Filho (PB)
Mário Roberto Hirschheimer (SP)
João Cândido de Souza Borges (CE)

COORDENAÇÃO VIGILASUS
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)
Fábio Eliseo Fernandes Álvares Leite (SP)
Jussara Melo de Cerqueira Maia (RN)
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Célia Maria Stolze Silvano ((BA)
Kátia Galeão Brandt (PE)
Elizete Aparecida Lomazi (SP)
Maria Albertina Santiago Rego (MG)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Jocileide Sales Campos (CE)

COORDENAÇÃO DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)
Álvaro Machado Neto (AL)
Joana Angélica Paiva Maciel (CE)
Cecim El Achkar (SC)
Maria Helena Simões Freitas e Silva (MA)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE GESTÃO DE CONSULTÓRIO
Normeide Pedreira dos Santos (BA)

DIRETORIA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E COORDENAÇÃO DE DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Dirceu Solé (SP)

DIRETORIA-ADJUNTA DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS
Lícia Maria Oliveira Moreira (BA)

DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES
Liliane dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

COORDENAÇÃO DE CONGRESSOS E SIMPÓSIOS
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)
Paulo César Guimarães (RJ)
Cléa Rodrigues Leone (RJ)

COORDENAÇÃO GERAL DOS PROGRAMAS DE ATUALIZAÇÃO
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL:
Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)
Ruth Guinsburg (SP)

COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA
Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)
Kátia Laureano dos Santos (PB)

COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA
Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)
Virginia Resende S. Weffort (MG)

PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS
Victor Horácio da Costa Júnior (PR)

PORTAL SBP
Flávio Diniz Capanema (MG)

COORDENAÇÃO DO CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA
José Maria Lopes (RJ)

PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA
Altacilio Aparecido Nunes (SP)
João Joaquim Freitas do Amaral (CE)

DOCUMENTOS CIENTÍFICOS
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Dirceu Solé (SP)
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (PE)
Joel Alves Lamounier (MG)

DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES
Fábio Ancona Lopez (SP)

EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA
Joel Alves Lamounier (MG)

Altacilio Aparecido Nunes (SP)
Paulo Cesar Pinho Pinheiro (MG)
Flávio Diniz Capanema (MG)

EDITOR DO JORNAL DE PEDIATRIA
Renato Procianny (RS)

EDITOR REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA
Clémax Couto Sant'Anna (RJ)

EDITOR ADJUNTO REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO
Gil Simões Batista (RJ)
Sidnei Ferreira (RJ)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Sandra Mara Amaral (RJ)
Bianca Carareto Alves Verardino (RJ)
Maria de Fátima B. Pombo March (RJ)
Silvio Rocha Carvalho (RJ)
Rafaela Baroni Aurilio (RJ)

COORDENAÇÃO DO PRONAP
Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida (SP)
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)

COORDENAÇÃO DO TRATADO DE PEDIATRIA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Fábio Ancona Lopez (SP)

DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
Joel Alves Lamounier (MG)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA
Cláudio Leone (SP)

COORDENAÇÃO DE PESQUISA-ADJUNTA
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)

COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO
Rosana Fiorini Puccini (SP)

COORDENAÇÃO ADJUNTA DE GRADUAÇÃO
Rosana Alves (ES)
Suzy Santana Cavalcante (BA)
Angélica Maria Bicudo-Zeferino (SP)
Silvia Wanick Sarinho (PE)

COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)
Fátima Maria Lindoso da Silva Lima (GO)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Jefferson Pedro Piva (RS)

COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)
Victor Horácio da Costa Junior (PR)
Clóvis Francisco Constantino (SP)
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)
Tânia Denise Resener (RS)
Delia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)
Jefferson Pedro Piva (RS)
Sérgio Luis Amantéa (RS)
Gil Simões Batista (RJ)
Susana Maciel Guillaume (RJ)
Aurimery Gomes Chermont (PA)

COORDENAÇÃO DE DOUTRINA PEDIÁTRICA
Luciana Rodrigues Silva (BA)
Hélcio Maranhão (RN)

COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES
Edson Ferreira Liberal (RJ)
Luciano Abreu de Miranda Pinto (RJ)

COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA NACIONAL
Susana Maciel Guillaume (RJ)

COORDENAÇÃO DE INTERCÂMBIO EM RESIDÊNCIA INTERNACIONAL
Herberto José Chong Neto (PR)

DIRETOR DE PATRIMÔNIO
Cláudio Barsanti (SP)

COMISSÃO DE SINDICÂNCIA
Gilberto Pascolat (PR)
Anibal Augusto Gaudêncio de Melo (PE)
Isabel Rey Madeira (RJ)
Joaquim João Caetano Menezes (SP)
Valmin Ramos da Silva (ES)
Paulo Tadeu Falanghe (SP)
Tânia Denise Resener (RS)
João Coriolano Rego Barros (SP)
Maria Sidneuma de Melo Ventura (CE)
Marisa Lopes Miranda (SP)

CONSELHO FISCAL
Titulares:
Núbia Mendonça (SE)
Nelson Grisard (SC)
Antônio Márcio Junqueira Lisboa (DF)

Suplentes:
Adelma Alves de Figueiredo (RR)
João de Melo Régis Filho (PE)
Darci Vieira da Silva Bonetto (PR)

ACADEMIA BRASILEIRA DE PEDIATRIA
Presidente:
José Martins Filho (SP)
Vice-presidente:
Álvaro de Lima Machado (ES)
Secretário Geral:
Reinaldo de Menezes Martins (RJ)