

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**SÉRIE DE CASOS DE INTOXICAÇÃO POR MEDICAMENTOS
ANTICRISE EPILÉPTICA: REGISTROS DO CENTRO DE
INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DE SANTA
CATARINA**

Florianópolis

2021

JOSIELI DE OLIVEIRA

**SÉRIE DE CASOS DE INTOXICAÇÃO POR MEDICAMENTOS
ANTICRISE EPILÉPTICA: REGISTROS DO CENTRO DE
INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2021

JOSIELI DE OLIVEIRA

**SÉRIE DE CASOS DE INTOXICAÇÃO POR MEDICAMENTOS
ANTICRISE EPILÉPTICA: REGISTROS DO CENTRO DE
INFORMAÇÃO E ASSISTÊNCIA TOXICOLÓGICA DE SANTA
CATARINA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edevard José de Araujo
Professor Orientador: Prof^a. Dr^a. Katia Lin
Coorientador: Eduardo Martins Leal**

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

de oliveira , Josieli

Série de casos de intoxicação por medicamentos anticrise
epiléptica: registros do centro de Informação e assistência
Toxicológica de Santa Catarina / Josieli de oliveira ;
orientadora, Katia Lin, coorientador, Eduardo Martins Leal,
2021.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Intoxicação . 3. Medicamentos anticrise
epiléptica. 4. Epilepsia . 5. Toxicologia. I. Lin, Katia .
II. Martins Leal , Eduardo. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Dedico este trabalho a Deus, que me presenteia todos os dias com a energia da vida, que me da coragem para atingir os meus objetivos. E ao meu Namorado que amo tanto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por mesmo eu tendo me afastado Dele na maior parte de minha faculdade, Ele não ter se afastado de mim.

Agradeço aos meus pais, José de Oliveira e Catarina Roque por absolutamente acreditarem em mim. Cada um de seus atos foi uma oportunidade que eu tive para crescer e me tornar o que sou. Aos meus irmãos, Lucas, Ana e Eduardo, pelo apoio e amor incondicional. Aos meus avôs maravilhosos que sempre torceram por mim, Liberaci Roque e Clementino de Oliveira, as minhas avós Fermina que amo muito e vó Tereza.

A professora e minha orientadora Katia Lin, por ter aceitado meu convite e por fazer parte da equipe. Ao meu coorientador Eduardo Martins Leal agradeço pelo tempo e paciência a mim dedicado.

Aos meus queridos amigos da Faculdade para a vida que nossa amizade dure tanto quanto foram intensas, quero agradecer os grandes momentos de alegria e também os de tristeza que compartilhamos. Agradeço especialmente a Francieli por ter me dado força para continuar e por não me abandonar nos momentos mais difíceis enfrentados no curso de Medicina, sem você não estaria onde estou hoje, a Fernanda, Taimy, Will, Lunara e Winx, por tudo.

Agradeço a SAAD que me forneceu ajuda e suporte emocional para enfrentar os desafios, obrigada Marjori e Aurivar e Elisani por terem me acolhido.

Por fim, meu mais sincero agradecimento a uma das pessoas mais importante hoje em minha vida, meu Namorado por estar ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

RESUMO

Introdução: Os medicamentos anticrises epiléticas (MACs) são fármacos designados ao tratamento de epilepsia, tendo sido também utilizados para tratamento de outras condições. Os MACs estão entre os agentes mais comumente envolvidos nas intoxicações medicamentosas.

Objetivo: Avaliar perfil clínico-epidemiológico das intoxicações por medicamentos anticrises epiléticas registradas CIATox/SC e deduzir quais são os fatores determinantes para desenvolver a intoxicação.

Método: Estudo transversal, descritivo, baseados em dados secundários, tipo série de casos de intoxicação de medicamentos da classe “Antiepiléticos”, registrados pelo CIATox/SC, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

Resultados: Foram analisados 2.657 casos. Com relação às principais circunstâncias, as mais prevalentes foram: tentativa de suicídio 2.284 casos (85,9%), acidental 111 casos (4,17%). Na faixa pré escolar, intoxicação acidental correspondeu a 65% dos casos e na faixa escolar e pré adolescente, foram registrados 57% dos casos em tentativas de suicídio. Quanto ao desfecho 2.399 (90,2%) casos de cura, 229 (8,6%) de casos assintomáticos, 25 (0,9%) casos de óbito. Quanto aos agentes envolvidos, em 880 (33,2%) foram por Antiepiléticos isoladamente e 1.777 casos (66,8%) foram com classe combinada. Ressalta-se que houve 4 óbitos envolvendo Ácido valpróico isoladamente.

Conclusões: Observou-se que em mais de 85% dos casos a intoxicação envolvendo medicamentos anticrises ocorreu devido a tentativa de suicídio, sendo a principal circunstância especialmente em adultos. Quanto ao desfecho, a taxa de letalidade foi de 0,9%. Em lactentes e pré-escolares, a circunstância principal foi a ingestão acidental. Houve alta prevalência de intoxicação combinada com classes de medicações utilizadas para transtornos psiquiátricos, tais como Ansiolíticos, Antidepressivos e Antipsicóticos.

Palavras-chave: intoxicação, medicamentos anticrises epiléticas, Epilepsia, toxicologia.

ABSTRACT

Introduction: Antiseizure medications (ASM) are medications designed to treat epilepsy and have also been used to treat other conditions. ASMs are among the agents most commonly involved in drug intoxications.

Objective: Evaluate the clinical and epidemiological profile of intoxications caused by antiepileptic drugs registered by CIATox/SC and deduce the determining factors for the development of these intoxications.

Method: Cross-sectional, descriptive and retrospective study, series type of cases of drug intoxication in the “Antiepileptic” class, registered by CIATox/SC, from January 2016 to december 2020.

Results: Total of 2.657 cases were analyzed. The most prevalent causes of intoxication were: suicide attempt 2,284 cases (85.9%), accidental 111 cases (4.17%). In the pre-school age group, accidental poisoning corresponded to 65% of the cases, and in the school and pre-adolescent age group, 57% of cases of suicide attempts were registered. As for the outcome, 2.399 (90.2%) cases of cure, 229 (8.6%) of asymptomatic cases, 25 (0.9%) cases of death. As for the agents involved, in 880 (33.2%) they were antiepileptics alone and 1.777 cases (66.8%) were with the combined class. It is noteworthy that there were 4 deaths involving valproic acid alone.

Conclusions: It was observed that in more than 85% of cases, intoxication involving antiseizure medications occurred due to a suicide attempt, the main circumstance being especially in adults. As for the outcome, the lethality rate was 0.9%. In infants and preschoolers, the main circumstance was accidental ingestion. There was a high prevalence of combined intoxication with classes of medications used for psychiatric disorders, such as Anxiolytics, Antidepressants and Antipsychotics.

Key words: intoxication, antiseizure medication, epilepsy, toxicology.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Classificação operacional básica da ILAE 2017 para os tipos de crises epiléticas. | 3 |
| Figura 2 – Número de casos por ano envolvendo medicamentos da classe “Antiepiléticos”, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. | 16 |
| Figura 3 – Número de intoxicados por municípios de SC, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 17 |
| Figura 4 – Ocupação dos pacientes relacionadas a intoxicações envolvendo Antiepiléticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 | 18 |
| Figura 5 – Circunstâncias relacionadas a intoxicações envolvendo Antiepiléticos, na faixa pediátrica, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. | 19 |
| Figura 6 – Circunstâncias das intoxicações por faixa etária em adultos, envolvendo medicamentos da classe “Antiepiléticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 | 20 |
| Figura 7 – Circunstâncias da exposição dos casos que envolveram intoxicação com medicamentos da classe “Antiepiléticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 | 21 |
| Figura 8 – Desfecho relacionado a intoxicação envolvendo Antiepiléticos, registrados pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 22 |
| Figura 9 – Intoxicações envolvendo classe combinada de agentes tóxicos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 23 |
| Grafico 10 – Intoxicações envolvendo Antiepiléticos isoladamente, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 24 |
| Grafico 11 – Óbitos envolvendo Antiepiléticos mais frequentes e classe combinada, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 | 25 |
| Grafico 12 – Óbitos envolvendo Antiepiléticos e classe combinada, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 26 |

Grafico 13 – Principais sinais e sintomas envolvendo intoxicação por Antiepilépticos isolados, registrados pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 ... 27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ASM | <i>Antiseizure medication</i> |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CIATox/SC | Centro de Informações e Atendimento Toxicológicos de Santa Catarina |
| CEPSH | Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos |
| CTCG | Crise tônico-clônica generalizada |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| EEG | Eletroencefalograma |
| EMJ | Epilepsia Mioclônica Juvenil |
| FAE | Fármaco Antiepiléptico |
| FDA | <i>Food And Drug Administration</i> |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |
| ILAE | <i>International League Against Epilepsy</i> |
| MACs | Medicamentos Anticrise |
| MHD | 10-mono-hidroxi |
| NMDA | N-metil D-aspartato |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PEMA | Feniletilmalonamida |
| QV | Qualidade de vida |
| SV2A | <i>Synaptic Vesicle Glycoprotein</i> |
| SUNA | Cefaleia neuralgiforme unilateral com sintomas autonômicos faciais |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SUNCT | Cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento |
| TCG | Tônico-clônico generalizado |
| TS | Tentativa de suicídio |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--|----|
| ANEXO 1 - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA | 40 |
|--|----|

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| RESUMO..... | vi |
| ABSTRACT. | vii |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 2 |
| 3 OBJETIVOS..... | 13 |
| 4 MÉTODOLOGIA..... | 14 |
| 5 RESULTADOS. | 16 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 28 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 31 |
| REFERÊNCIAS. | 32 |
| NORMAS ADOTADAS | 37 |
| ANEXOS. | 38 |

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica comum que afeta aproximadamente 1% da população em geral. Os medicamentos anticrises (MACs), antigamente chamados de anticonvulsivantes ou antiepilépticos, são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos medicamentos anticrises¹.

A intoxicação medicamentosa se baseia em uma série de sintomas e sinais desenvolvidos, a partir do momento em que o medicamento é ingerido em doses superiores da terapêutica. A intoxicação por medicamento pode ser ocasionada por diversos motivos, sendo possível destacar: tentativa de suicídio (principalmente em adultos e adolescentes) e ingesta acidental (em crianças)². Os fármacos anticrises estão entre os agentes mais comuns envolvidos nas intoxicações medicamentosas em nosso meio. É importante salientar que os medicamentos anticrises epiléticas também tem sido amplamente utilizados para outras indicações que não epilepsia. A exemplo, utiliza-se do efeito estabilizador de humor de alguns MACs para tratamento de pacientes com transtornos psiquiátricos. Além disso, os MACs tem sido amplamente utilizados para controle algico em pacientes com cefaleia e dor crônica.

A dose tóxica dos medicamentos anticrises é variável, o que resulta em aspectos diferentes sobre a toxicidade, podendo o paciente intoxicado apresentar desde um quadro de sonolência até coma ou morte³.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceitos básicos de epilepsia

A epilepsia é uma condição que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises¹. A epilepsia está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social). Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica⁴.

Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes três condições: (1) Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas; (2) Uma crise não provocada e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas; (3) Diagnóstico de uma síndrome epilética⁴.

O diagnóstico de epilepsia deve ser feito seguindo níveis de classificação, iniciando pelo tipo de crise apresentada e, juntando-se a outras características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), classifica-se o paciente dentro de uma síndrome epilética⁴ (Figura 1).

Figura 1 - Classificação operacional básica da ILAE 2017 para os tipos de crises epiléticas.



FONTE: ILAE 2017

2.2 Etiologia da epilepsia

As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge-Weber), doenças cromossômicas (Síndrome de Angelman), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC, e etilismo)⁶.

As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos⁷. A etiologia da epilepsia de um determinado indivíduo pode ser “desconhecida”, devido às limitações dos métodos de investigação.

2.3 Epidemiologia da epilepsia

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere de acordo com a idade, sexo, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta

proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta⁸. A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%⁹.

2.4 Tratamento medicamentoso Anticrise Epiléptica

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. Os medicamentos anticrise epiléptica são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepiléticos¹⁰.

Deve-se buscar um fármaco antiepilético com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente¹².

Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepiléticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica¹².

A decisão de iniciar um tratamento antiepilético baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente¹³, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd¹⁴. Recorrência das crises epilépticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por pessoas mais vulneráveis¹⁴, nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

Os fármacos antiepiléticos de 1^a (ditos tradicionais), 2^a (ditos recentes) e 3^a (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepiléticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por 20 a 30 anos. O estudo SANAD confirma esta afirmação e agrega que a escolha do tratamento inicial não tem impacto na qualidade de vida (QV) após 2 anos de seguimento. O que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial¹⁵⁻¹⁷.

Com relação a ensaios clínicos randomizados (ECR), existem, até o momento, seis

estudos bem delineados¹⁷⁻²³, todos envolvendo pacientes com epilepsias focais. Em geral, a lamotrigina e gabapentina foram mais efetivas do que a carbamazepina em idosos²²⁻²⁴. Em adultos jovens, a carbamazepina foi mais efetiva do que o fenobarbital, primidona e a vigabatrina^{20, 23}, enquanto o ácido valproico teve eficácia comparável à da carbamazepina. Um ensaio aberto randomizado comparou carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato em epilepsias focais, bem como ácido valproico, lamotrigina e topiramato em epilepsias generalizadas e inclassificáveis²². O estudo concluiu que a lamotrigina é mais efetiva do que a carbamazepina, gabapentina e topiramato como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal, e o ácido valproico é mais efetivo (eficácia + tolerabilidade) do que o topiramato e mais eficaz do que a lamotrigina nas epilepsias generalizadas e inclassificáveis. Entretanto, a revisão sistemática da Cochrane conclui pela igualdade de eficácia²³. As recomendações da ILAE²⁵, baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade para escolha de fármacos antiepilépticos, são as seguintes:

- Adultos com epilepsia focal – carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- Crianças com epilepsia focal – carbamazepina;
- Idosos com epilepsia focal – lamotrigina e gabapentina;
- Adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e EMJ.

– nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Especificamente para crises de ausência, uma análise sistemática que incluiu cinco pequenos estudos, dos quais apenas um randomizado, comparando a eficácia de etossuximida, ácido valproico, lamotrigina e placebo, não foi suficiente para levantar evidências úteis para a prática clínica²⁶. Mais recentemente, um ECR com 453 crianças com diagnóstico recente de epilepsia do tipo ausência comparou a eficácia do ácido valproico com a da etossuximida e da lamotrigina. Os resultados mostraram eficácia semelhante para o ácido valproico e a etossuximida, e inferior para a lamotrigina²⁷.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado no Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas de epilepsia^{5,28,29}. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas de epilepsia. Em um estudo prospectivo, 47% de

470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos.

Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10% a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo de um segundo fármaco³⁰.

2.5 Principais Medicamentos Anticrise Epiléptica

2.6 Carbamazepina

A carbamazepina liga-se aos canais de sódio voltagem-dependentes, provavelmente após eles passarem do estado ativado para o inativado. Esta ligação estende a fase inativada e inibe a geração de potenciais de ação rápida quando a célula está experimentando trens despolarizantes de entrada. Este efeito aumenta com a taxa de disparo neuronal.

Indicações:

- Monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária;
- Crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.
- Crises epilépticas focais e generalizadas. Também é eficaz no tratamento de doenças afetivas, como transtorno bipolar e síndromes de dor crônica, como a neuralgia do trigêmeo.

Efeitos adversos: Náuseas, vômitos, diarreia, hiponatremia, erupção cutânea, prurido e retenção de líquidos, sonolência, tontura, visão turva ou dupla, letargia e dor de cabeça³.

2.7 Clonazepam

É um benzodiazepínico, liga-se ao receptor GABA (A) e facilita a ação inibitória do GABA endógeno, aumentando a permeabilidade da membrana neuronal aos íons cloreto. Clonazepam é bastante útil no tratamento de crises mioclônicas, podendo ser usado em monoterapia, mas mais frequentemente é utilizado na terapia adjuvante.

Indicações:

- Adultos e crianças;
- Crises de ausência (incluindo ausências atípicas);
- Crises TCG primárias ou secundárias;
- Crises tônicas;
- Crises clônicas;
- Crises focais;
- Crises mioclônicas;
- Mioclonias e movimentos anormais associados.

Efeitos adversos: sonolência, hiperatividade (em crianças), transtornos cognitivos, sialorreia, diplopia, fadiga e depressão (em adultos)³.

2.8 Levetiracetam

O levetiracetam é um s-enantiômero, análogo do piracetam. O mecanismo de ação do levetiracetam é desconhecido. No entanto, o levetiracetam liga-se à proteína da vesícula sináptica SV2A, que foi associada em modelos animais à epilepsia. Utilizado como terapia adjuvante para crises, tanto focais quanto generalizada em adultos e apresenta controle eficaz das crises³.

Indicações:

- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
- Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários;
- Tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos³¹.

Efeitos adversos: Fadiga, sonolência, tontura e infecção (vias respiratórias superiores), desânimo e dor de cabeça³.

2.9 Fenitoína

Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que lhe confere grande eficácia contra crises epiléticas de início focal.

Após ingestão, a fenitoína atinge picos de concentração em cerca de 6 horas, sendo fortemente ligada às proteínas plasmáticas (mais de 85%), com uma meia-vida de eliminação em torno de 20 horas.

Indicações:

- Tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos;
- Prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico;
- Tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

Efeitos adversos: hipertrofia gengival, aumento de pelos corporais, erupção cutânea, depleção de

ácido fólico e diminuição da densidade óssea, confusão, fala arrastada, visão dupla, ataxia e neuropatia (com uso de longo prazo)³.

2.10 Fenobarbital

Seu principal mecanismo de ação é o prolongamento da abertura dos canais de cloro, dos receptores GABA-A e consequente hiperpolarização da membrana pós-sináptica. O fenobarbital também pode bloquear os canais de sódio e potássio, reduzir o influxo de cálcio pré-sináptico e, provavelmente, reduzir as correntes mediadas pelo glutamato.

Apresenta rápida absorção por via oral, porém uma meia-vida de eliminação longa (2 a 7 dias), apesar de ser fracamente ligado às proteínas (20% a 50%). As principais desvantagens são seus efeitos colaterais, principalmente na área cognitiva, o que limita seu uso tanto em crianças quanto em idosos.

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém nascidos.

Efeitos adversos: sedação, concentração reduzida e alterações do humor, incluindo depressão. As crianças podem apresentar hiperatividade. O uso crônico está associado a um risco aumentado de densidade óssea diminuída, contraturas de Dupuytren, fibromatose plantar e ombro congelado. A teratogenicidade com a gravidez é outro risco, com uma taxa relativamente alta de malformações³.

2.11 Gabapentina

Seu sítio de ligação é a proteína alfa2-gama, uma sub-unidade dos canais de cálcio dependentes de voltagem, embora ainda não haja uma compreensão completa do exato mecanismo antiepilético deste fármaco³².

Indicação:

- Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

Efeitos adversos: sedação, tontura, ataxia e ganho de peso, aumento do apetite, dor de cabeça, tremor, cansaço, náusea, comportamento agressivo (em crianças)³.

2.12 Topiramato

Este fármaco é bem absorvido e minimamente ligado às proteínas plasmáticas. É parcialmente metabolizado no fígado, e cerca de 60% da dose são excretados de forma inalterada na urina. Seu metabolismo sofre a influência de fármacos indutores de enzimas hepáticas, tendo a meia-vida diminuída com o uso concomitante destes fármacos³³.

Ele bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes, aumenta a atividade do GABA em um local não benzodiazepínico nos receptores GABA (A) e antagoniza um receptor NMDA-glutamato. Também inibe fracamente a anidrase carbônica no sistema nervoso central³.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

Efeitos adversos: sonolência, perda do apetite, cansaço, nervosismo, pensamento lento, dificuldade de encontrar palavras, dificuldade de concentração, perda de peso, cálculo renal e glaucoma³.

2.13 Lamotrigina

O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os antiepilépticos indutores enzimáticos.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade³⁴.

Efeitos adversos: Lamotrigina: erupções cutâneas, dor de cabeça, náusea, vômitos, visão dupla, tonturas, sonolência, incoordenação e tremor³.

2.14 Ácido Valproico

O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. O ácido valproico é um dos principais antiepilépticos utilizados, com eficácia estabelecida para múltiplos tipos de crises. Picos máximos de concentração são atingidos 2 horas após a ingestão oral. É altamente ligado às proteínas (90%), e a meia-vida de eliminação é de cerca de 15 horas. Seu mecanismo de ação pode envolver redução na frequência de disparos dos canais de sódio, ativação da condutância do potássio e, possivelmente, ação direta sobre outros canais iônicos. É sabido que o ácido valproico tem um efeito GABAérgico por meio da elevação do GABA cerebral por diversos mecanismos: inibição da GABA-transaminase, aumento das enzimas sintetizadoras do GABA, aumento da liberação e inibição da recaptção do GABA.

Suas principais desvantagens são maior incidência de efeitos adversos em mulheres (alterações hormonais, ganho de peso), na gestação (teratogenicidade) e em crianças com menos de 2 anos de idade, especialmente naquelas em politerapia, com doenças metabólicas congênitas ou com retardo mental (devido a risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal). O uso de ácido valproico para casos de crises focais apresenta eficácia limitada, devido principalmente à necessidade de doses significativamente maiores do que as usadas para crises generalizadas³⁵.

Indicação:

- Monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.
- tratamento de crises generalizadas e focais.
- Epilepsia generalizada idiopática com Crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas.
- Epilepsia de ausência.

Efeitos adversos: Náuseas, vômitos, queda de cabelo, hematomas fáceis e tremor, ganho de peso, obesidade, resistência à insulina e à síndrome metabólica, enurese noturna, provavelmente relacionada ao comprometimento da eficiência do sono³.

2.15 Primidona

É convertida em dois metabólitos ativos, fenobarbital e feniletilmalonamida (PEMA). O fenobarbital liga-se ao receptor GABA (A), estendendo assim a duração das aberturas dos canais de cloreto mediadas pelo GABA. PEMA pode aumentar a atividade do fenobarbital.

A primidona, com base em sua estrutura química, não pode ser considerada um

barbitúrico; no entanto, parte do seu efeito clínico pode ser atribuído à biotransformação hepática de suas moléculas em fenobarbital.

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

Efeitos adversos: sedação, diminuição da concentração e alterações do humor. A primidona pode causar uma reação tóxica aguda, considerada não relacionada ao fenobarbital e caracterizada por sedação potencialmente grave, tontura, ataxia, náusea e vômito³.

2.16 Oxcarbazepina

A oxcarbazepina e seu metabólito ativo, metabólito 10-mono-hidroxi (MHD), bloqueiam os canais de sódio sensíveis à voltagem, aumentam a condutância do potássio e modulam a atividade dos canais de cálcio ativados por alta voltagem³.

A oxcarbazepina é um derivado da carbamazepina, contendo um átomo de oxigênio adicional no anel de dibenzazepina. A oxcarbazepina foi desenvolvida em um esforço para introduzir um novo fármaco antiepilético com eficácia similar à carbamazepina, mas sem os seus efeitos adversos indesejados³⁶. Está registrada em 54 países em todo o mundo como monoterapia e terapia adjuvante para crises focais.

Indicação:

- O monoterapia no tratamento de Crises epiléticas focais em pacientes com 4 anos de idade ou mais.
- Terapia adjuvante para Crises epiléticas focais em pacientes com 2 anos de idade ou mais.
- E outras terapias de primeira linha para crises focais e secundariamente generalizadas tônico-clônicas³.

Efeitos adversos: sedação, dor de cabeça, tontura, erupção cutânea, vertigem, ataxia, náusea, hiponatremia e diplopia, e níveis diminuídos do hormônio tireoidiano³.

2.17 Lacosamida

A lacosamida aumenta seletivamente a lenta inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes; isso resulta na estabilização das membranas neuronais hiperexcitáveis e na inibição do disparo neuronal repetitivo³. A lacosamida também se liga à proteína 2 mediadora da resposta à colapsina (CRMP2), que pode estar envolvida na epileptogênese.

Indicação:

- Lacosamida oral é aprovada pela FDA para uso como monoterapia ou terapia adjuvante para Crises epiléticas de início focal em pacientes com quatro anos ou mais.
- Tratamento adjuvante de Crises epiléticas tônico-clônicas generalizadas primárias em pacientes com quatro anos ou mais.

Efeitos adversos: Tontura, náusea, vertigem, coordenação anormal e ataxia³.

2.18 Outras indicações de medicamentos anticrise epilética

2.19 Ácido Valproico

- Transtorno bipolar: Mania aguda ou episódios agudos com características mistas (em combinação com ou como alternativa a um antipsicótico). Depressão bipolar maior (uso *off-label*). Tratamento de manutenção do transtorno bipolar (*off-label*).

- Profilaxia de migrânea³.

2.20 Carbamazepina

- Transtorno bipolar, hipomania e mania ou episódios leves a moderados com características mistas (agente alternativo) e depressão maior bipolar (agente alternativo).

- Dor neuropática³.

2.21 Lamotrigina

- Transtorno bipolar e depressão maior bipolar.

- Profilaxia de crises de Cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração (SUNCT e SUNA) (*off-label*)³.

2.22 Topiramato

- Profilaxia de migrânea.

- Transtorno de compulsão alimentar periódica (agente alternativo) (uso *off-label*).

- Cefaleia em salvas (prevenção) (agente alternativo; uso *off-label*).

- Dor de cabeça, ataques neuralgiformes unilaterais de curta duração (uso *off-label*).

- Tremor essencial (*off-label*)³.

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Avaliar o perfil clínico-epidemiológico das intoxicações por medicamentos anticrises epiléticas registradas pelo Centro de Informações e Atendimentos Toxicológicos de Santa Catarina no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. Deduzir quais são os fatores determinantes para desenvolver a intoxicação.

3.2 Específicos

- Evidenciar as principais circunstâncias que cercam o episódio tóxico envolvendo medicamentos anticrises epiléticas;
- Analisar o perfil epidemiológico das intoxicações envolvendo medicamentos das classes anticrises epiléticas;
- Avaliar o desfecho das intoxicações envolvendo medicamentos anticrises epiléticas e classes combinadas;

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, baseados em dados secundários.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado utilizando os dados coletados pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC). Localizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, o CIATox/SC atende em regime de plantão permanente de 24 horas, durante todos os dias do ano, prestando informações na área de Toxicologia aos profissionais de saúde, às instituições hospitalares e à população em geral do Estado de Santa Catarina, onde foram atendidas 2.657 (0,03%) ocorrências dentro de uma população de 7.338.473 pessoas do estado de SC.

4.3 População

Foram analisados no banco de dados (DATATOX). E realizada estatística descritiva simples das variáveis através de planilha, disponível em Excel pelo CIATox contendo os registros das intoxicações envolvendo medicamentos das classes anticrises epiléticas referentes a janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

4.4 Protocolo de Investigação

Foram analisadas as seguintes variáveis de todos os pacientes que tiveram intoxicação por medicamentos anticrises, avaliando; **Perfil epidemiológico:** sexo, idade, profissão, procedência. **Agentes envolvidos** na intoxicação e classe combinada. **Circunstância da exposição:** Indicação médica, Tentativa de suicídio, Reação adversa, erro de medicação e dose, automedicação, acidental, Aleitamento materno, prescrição médica inadequada, violência, maus tratos, homicídio, uso indevido e uso terapêutico. **Manifestações clínicas:** classificação de gravidade e sinais e sintomas. **Desfecho:** assintomáticos, cura, seqüelas e óbitos.

4.5 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (CEPSH-UFSC). Foram disponibilizados pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATOX/SC) após a aprovação do CEPSH, os registros dos casos relacionados intoxicações por medicamentos anticrises registradas pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

Como se trata de um estudo descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, realizado pelo meio de consulta ao banco de dados e através das fichas de atendimento do CIATOX/SC, foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que não houve contato direto com pacientes, mantendo total confidencialidade no sigilo entre pacientes e profissionais da saúde, não havendo identificação com nome, número de registro, data de nascimento e/ou localização do pesquisador responsável. Sendo, portanto, devidamente justificado no Sistema CONEP/CEP. Nos casos em que houver necessidade de acesso a fichas diretamente relacionados a pesquisa, deverão passar pela supervisão e autorização da coordenação respeitando o anonimato e os deveres éticos.

4.6 Resultados esperados

Gerar informações que possam subsidiar e aperfeiçoar os conhecimentos sobre as intoxicações em pacientes usuários de medicamentos anticrises. Subsidiar ações de educação destas ocorrências toxicológicas. Demonstrar a real relevância das alterações clínicas para o prognóstico do paciente intoxicado. Apresentar quais agentes ou subclasses de medicamentos anticrises tem maior risco de letalidade. Os resultados serão publicados em periódicos e apresentados em congressos, contribuindo para que novas pesquisas sejam realizadas nessa área.

4.7 Análise estatística

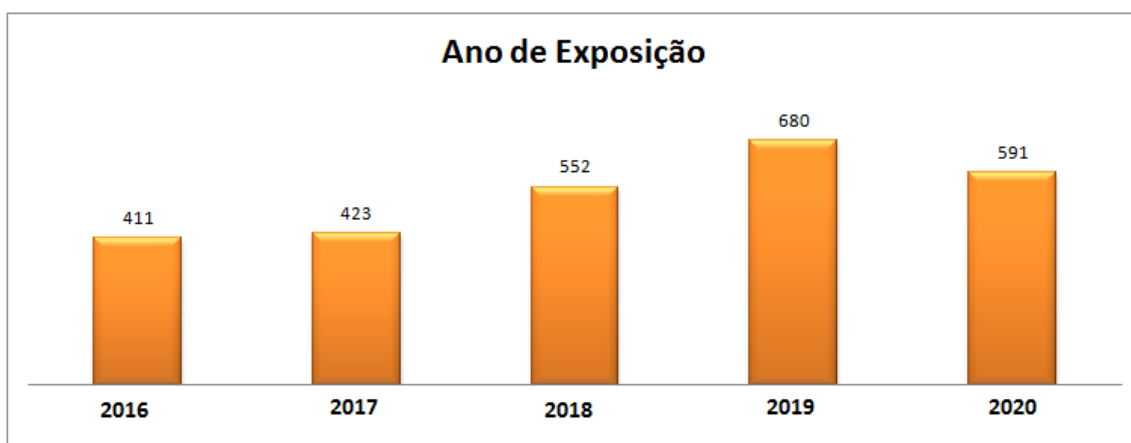
Os dados foram analisados nos programas de computador Microsoft® Excel, a partir do banco de dados do CIATox/SC e realizada estatística descritiva simples, das variáveis estudadas.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados Gerais

No período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020, foram registrados pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC), 2.910 atendimentos relacionados à intoxicação com medicamentos da classe “Antiepiléticos” (Figura 2).

Figura 2 - Número de casos por ano envolvendo medicamentos da classe “Antiepiléticos”, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Desse total foram excluídos do desfecho Óbito por outra causa, pessoas com desfecho ignorado, diagnóstico diferencial e pessoas de outro estado totalizando **2.657** a serem estudados.

Dentre as intoxicações, alguns municípios se destacam em quantidade de intoxicados devido ao número populacional. Florianópolis com 291 casos, Joinville com 262, São José com 146 casos, Blumenau com 131 casos, Chapecó com 126 casos, Criciúma com 88 (Figura 3).

Figura 3 - Número de intoxicados por municípios de SC, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

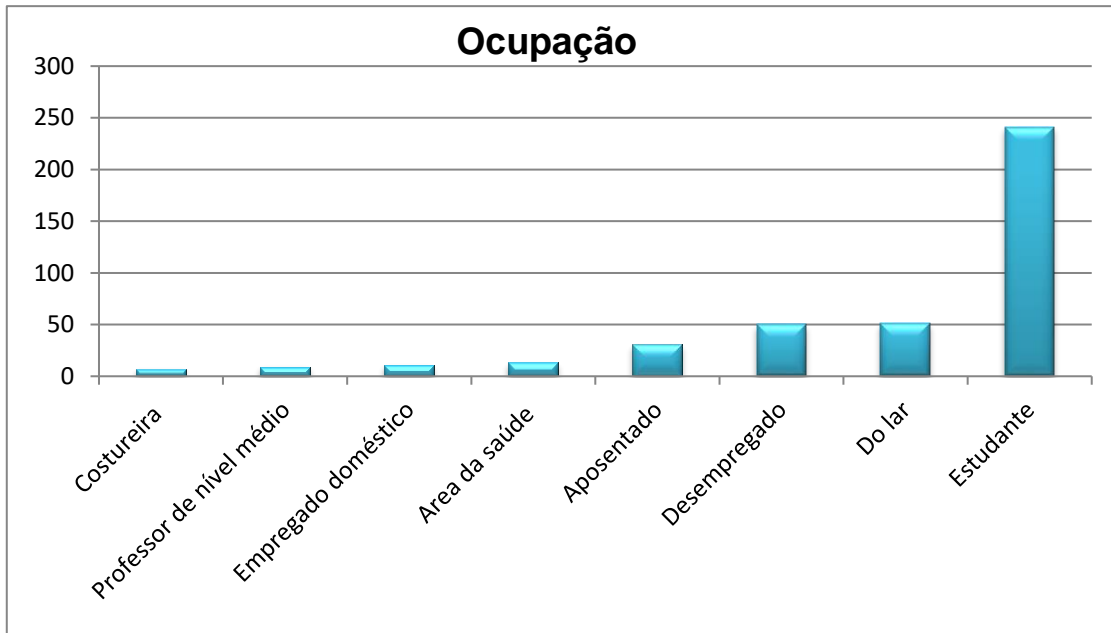


FONTE: elaboração própria

Dos casos envolvendo a intoxicação 1.791 foram do sexo feminino (67,4%) e 866 em pessoas do sexo masculino (32,5%).

Em relação à ocupação dos pacientes 2.177 fichas não foram preenchido no formulário e o restante algumas se destacaram mais, 241 casos foram de estudantes, 51 do lar, 50 casos de desempregados, 31 aposentados, 13 da área da saúde, 11 empregado doméstico, 9 professor de nível médio, e 7 costureira etc... (Figura 4).

Figura 4 - Ocupação dos pacientes relacionadas a intoxicações envolvendo Antiepiléticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



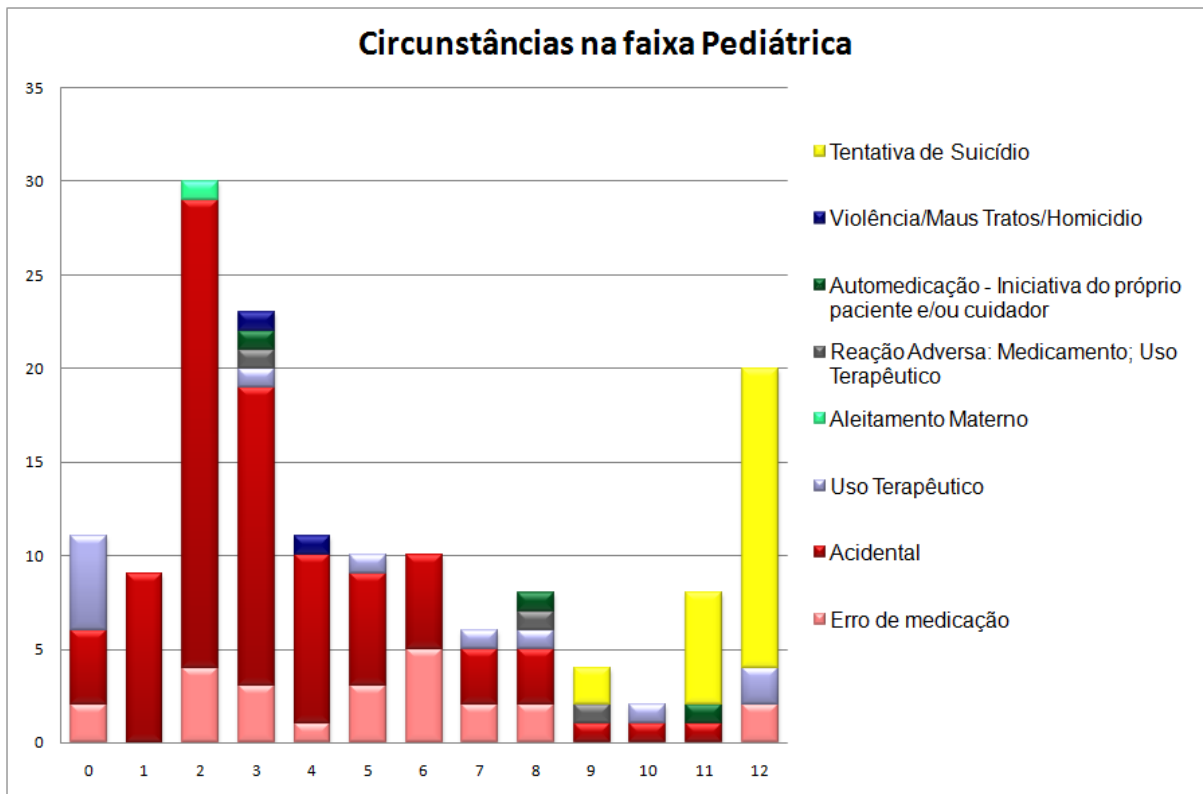
FONTE: elaboração própria

Quanto a idade dos pacientes, foram bem variadas envolvendo crianças a partir de 6 dias de vida a idosos de >80 anos de idade. Tiveram 3 casos de intoxicação envolvendo lactentes com menos de um mês de vida.

A faixa etária menor que 1 ano compôs 10 casos (0,38%), e faixa etária menor que 12 anos compôs 139 casos (5,40%).

Considerando apenas a faixa pediátrica em geral observa-se bastante diferença na circunstância de exposição quando se refere as idades (Figura 5).

Figura 5 - Circunstâncias relacionadas a intoxicações envolvendo Antiepilépticos, na faixa pediátrica, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

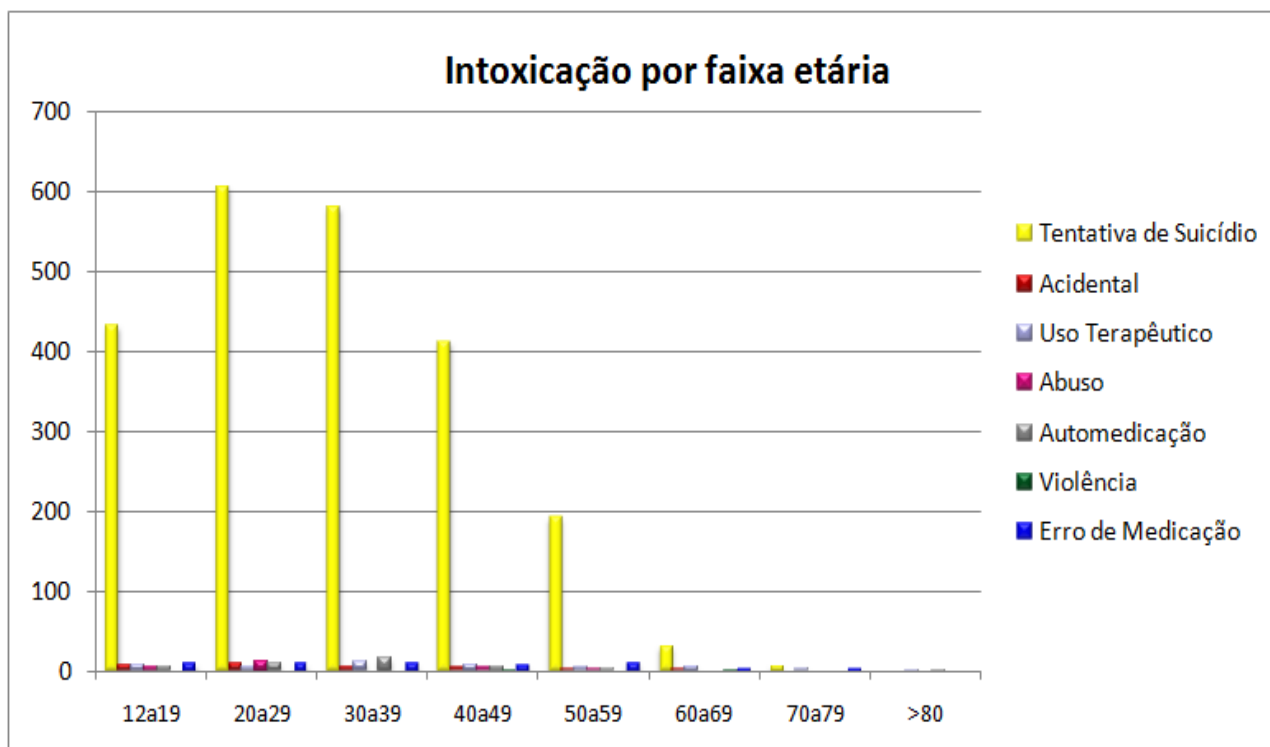


FONTE: elaboração própria

Observou-se que em lactentes (idade de 0 a 2 anos) a Prevalência de ocorrência de intoxicação foi maior por circunstância acidental (76%) e erro de medicação (12%). Também na faixa pré escolar (de 3 a 7 anos de idade), houve também Prevalência com intoxicação acidental (65 %) e erro de medicação (23%). Já em relação a faixa escolar e pré adolescente (idade entre 8 e 12 anos), foram registrados (57%) dos casos em tentativas de suicídio e (14%) acidental.

De 12 a 19 anos, 465 casos (18,0%); dos 20 aos 29 anos, 649 casos (25,2%); dos 30 aos 39 anos, 621 casos (24,1%), dos 40 aos 49 anos, 441 casos (17,1%); dos 50 aos 59 anos, 212 casos (8,2 %); dos 60 aos 69 anos, 41 casos (1,5 %); dos 70 aos 79 anos, 11 casos (0,42%); e acima de 80 anos, 2 casos (0,07) (Figura 6).

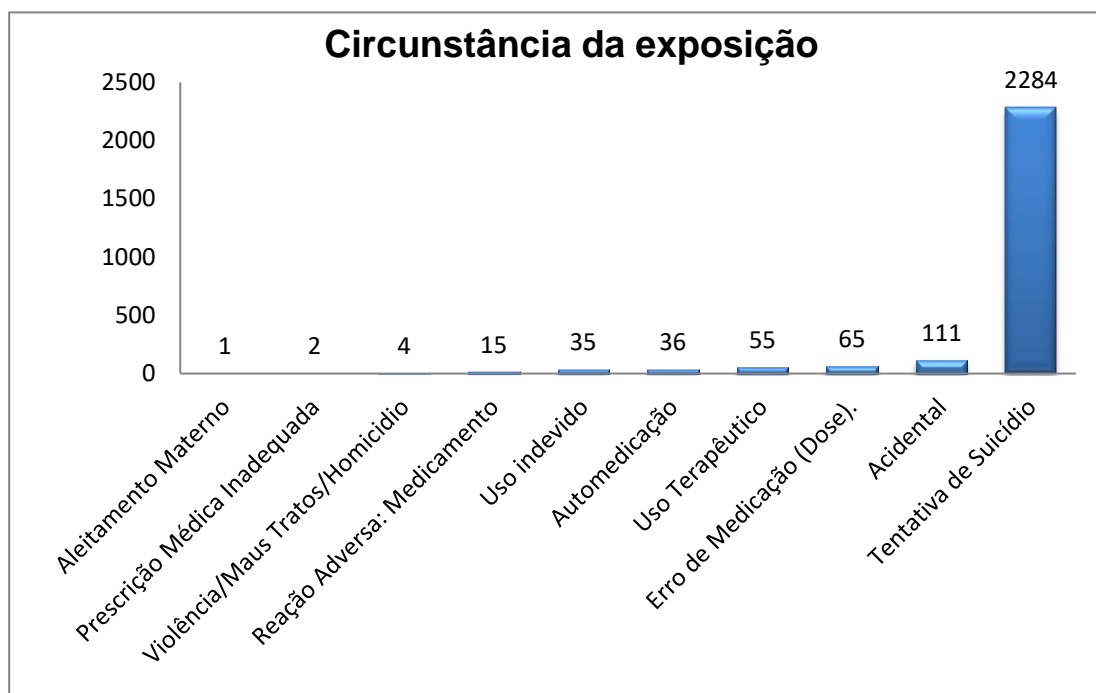
Figura 6 - Circunstâncias das intoxicações por faixa etária em adultos, envolvendo medicamentos da classe “Antiepiléticos”, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Com relação às principais Circunstâncias da exposição dos casos que envolveram intoxicação com medicamentos da classe “Antiepiléticos”, registradas no CIAToxT/SC de janeiro de 2016 a dezembro de 2020, em ordem crescente de prevalência, encontrou-se: intoxicação através do Aleitamento materno 1 caso (0,03), prescrição medica inadequada 2 casos (0,07), violência, maus tratos e homicídio 4 casos (0,15), reação adversa a medicação 15 casos (0,56), uso indevido 35 casos (1,31), automedicação 36 casos (1,35%), uso terapêutico 55 casos (2,07%), erro de medicação e dose 65 casos (2,4%), acidental 111 casos (4,17%), tentativa de suicídio 2.284 casos (85,9) vide (Figura 7).

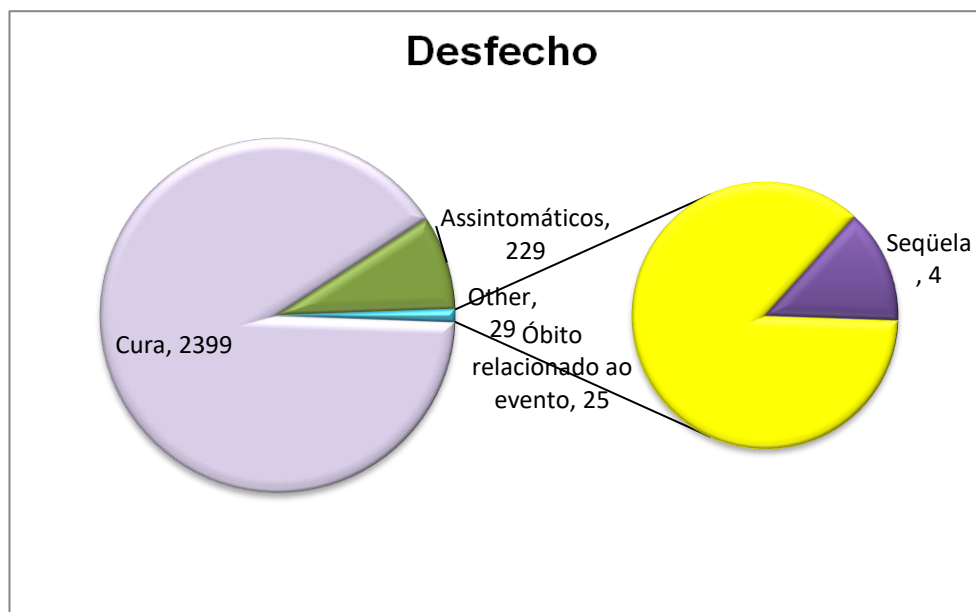
Figura 7 - Circunstâncias da exposição dos casos que envolveram intoxicação com medicamentos da classe “Antiepilépticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Quanto ao desfecho das intoxicações, em ordem crescente de gravidade: ocorreram 2.399 (90,2%) casos de cura, 229 (8,6%) de casos assintomáticos, 25 (0,9%) casos de óbitos relacionados ao evento e 4 (0,15%) casos de pacientes que ficaram com sequelas (Figura 8).

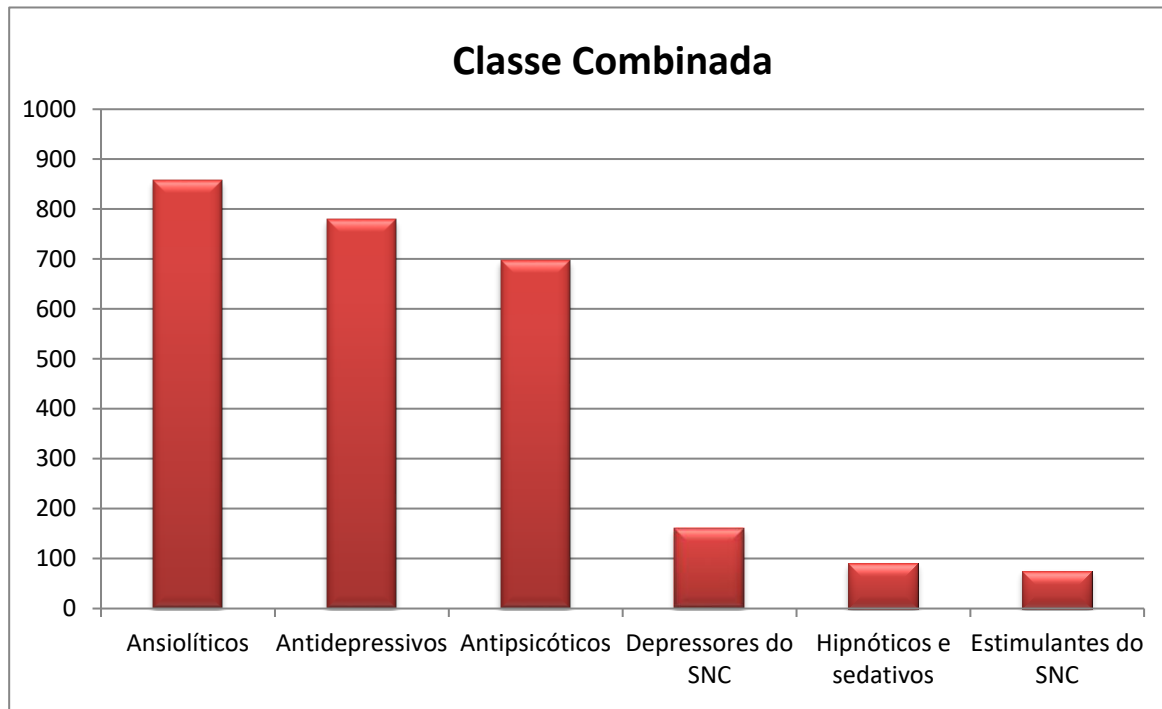
Figura 8. Desfecho relacionado a intoxicações envolvendo Antiepilépticos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Intoxicações envolvendo medicamento anticrise epiléptica somaram 2.657 casos registrados pelo CIATox/SC, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. Desses, 1.777 casos (66,8%) foram com classe combinada de agentes tóxicos, que incluem, Antiepilépticos, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos, depressores do SNC, hipnóticos e sedativos, estimulantes do snc, analgésicos, psicoestimulantes, nootrópicos, herbicida (paraquate), derivados do petróleo (querosene), antiparkinsonianos, anti-inflamatórios e antirreumáticos não esteróides (Figura 9).

Figura 9 - Intoxicações envolvendo classe Combinada de agentes toxicos, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

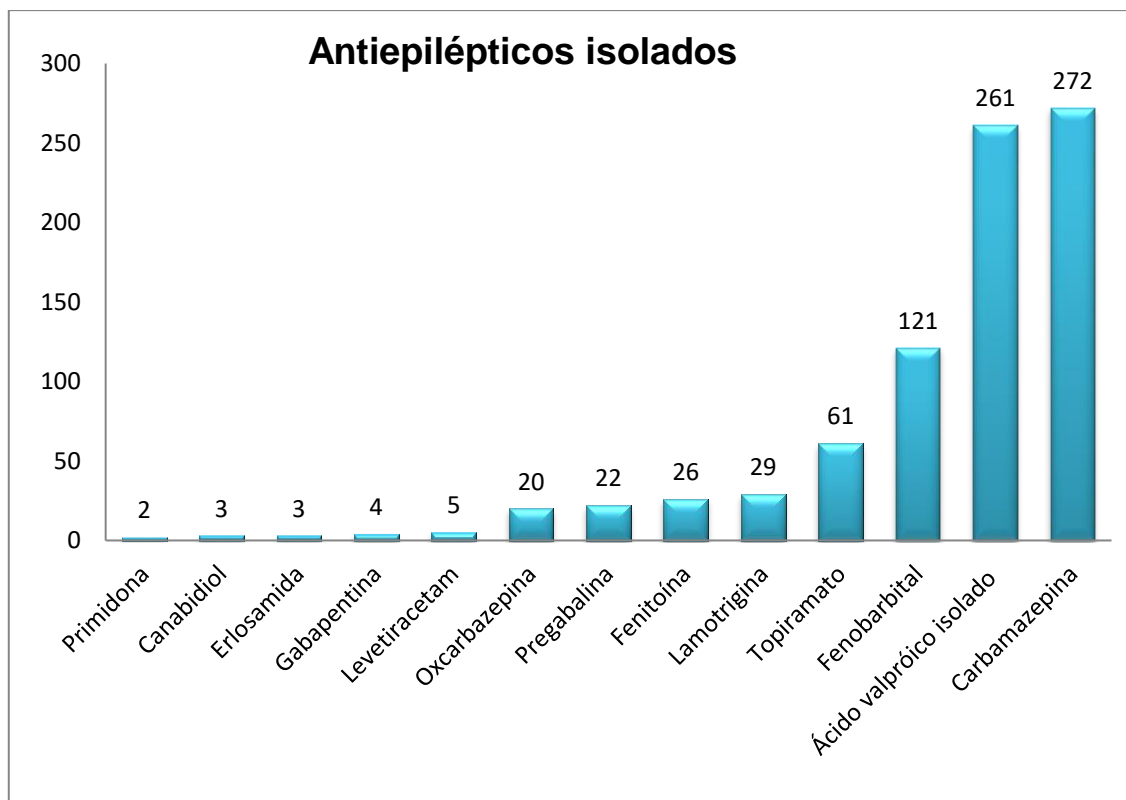


FONTE: elaboração própria

E um total de 880 (33%) casos registrados no CIATox/SC no período correspondeu a intoxicações envolvendo Antiepilépticos isoladamente. Desses Antiepilépticos isolados podemos destacar as Substâncias com mais prevalência na intoxicação, incluem Primidona, Canabidiol, Erlosamida, Gabapentina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Pregabalina, Fenitoína, Lamotrigina, Topiramato, Fenobarbital, Ácido valpróico, isolado e Carbamazepina (Figura10).

Desses casos, o desfecho foi 1 seqüela envolvendo Fenobarbital, 4 óbitos envolvendo Ácido valpróico, e 824 cura envolvendo os demais medicamentos anticrise epiléptica.

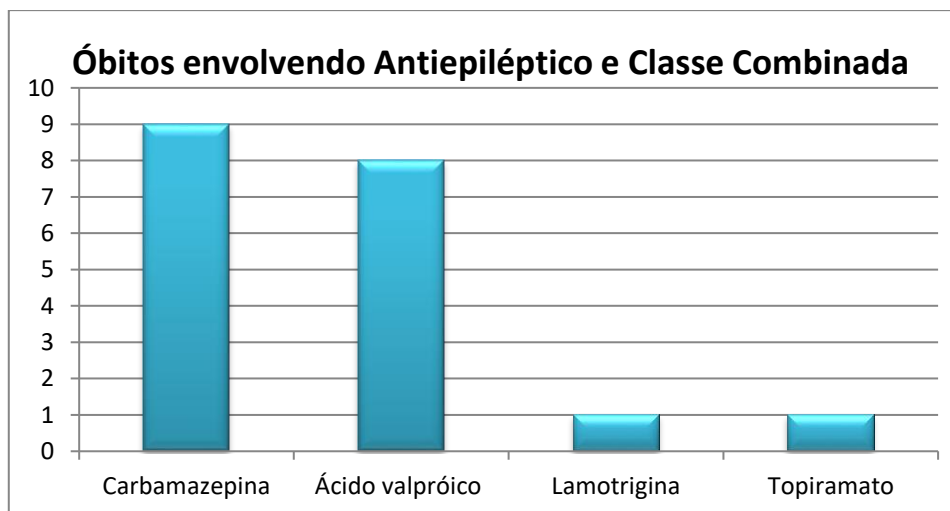
Figura 10 - Intoxicações envolvendo Antiepilépticos isoladamente, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Dos óbitos envolvendo Antiepilépticos e classe combinada, a carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina e topiramato estão envolvidos na combinação relacionada aos óbitos (Figura 11).

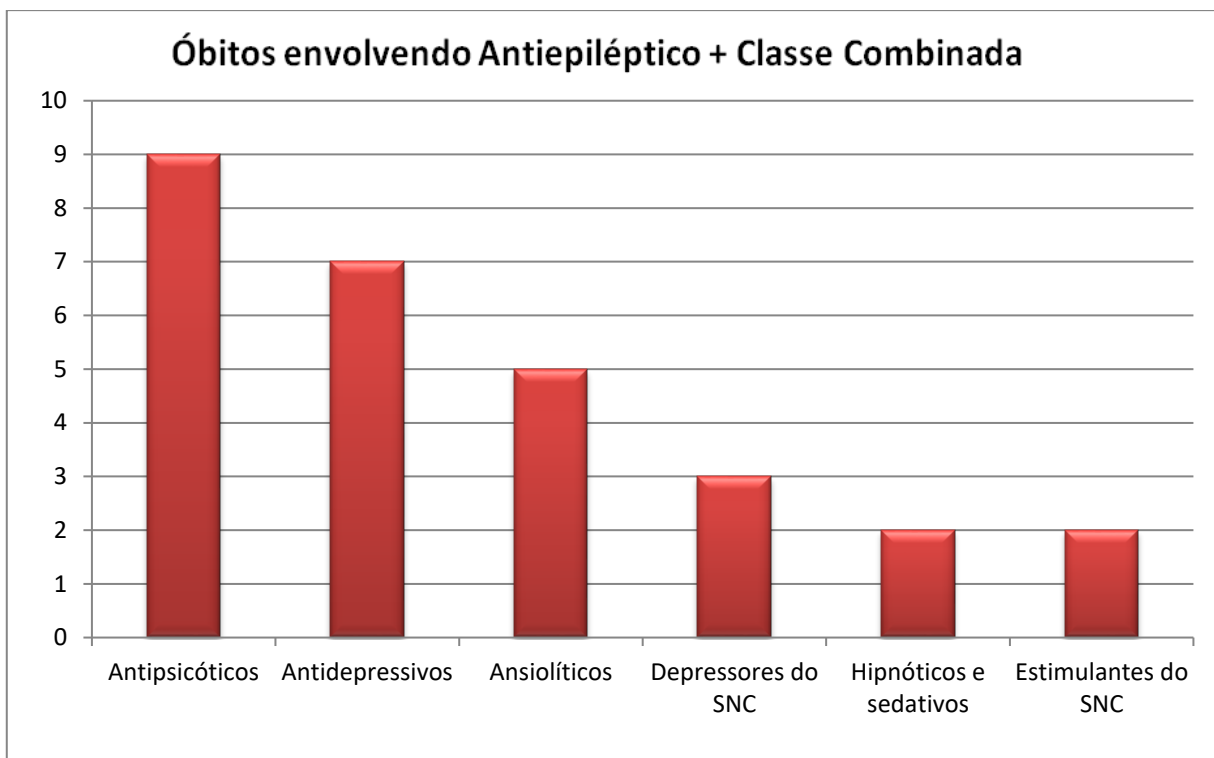
Figura 11 - Óbitos envolvendo Antiepilépticos mais frequentes e classe combinada, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Dos óbitos envolvendo Antiepilépticos e classe combinada, os agentes tóxicos combinados mais prevalentes relacionados aos óbitos foram, Antipsicóticos, Antidepressivos, Ansiolíticos, Depressores do sistema nervoso central, Hipnóticos e sedativos e estimulantes do SNC (Figura 12).

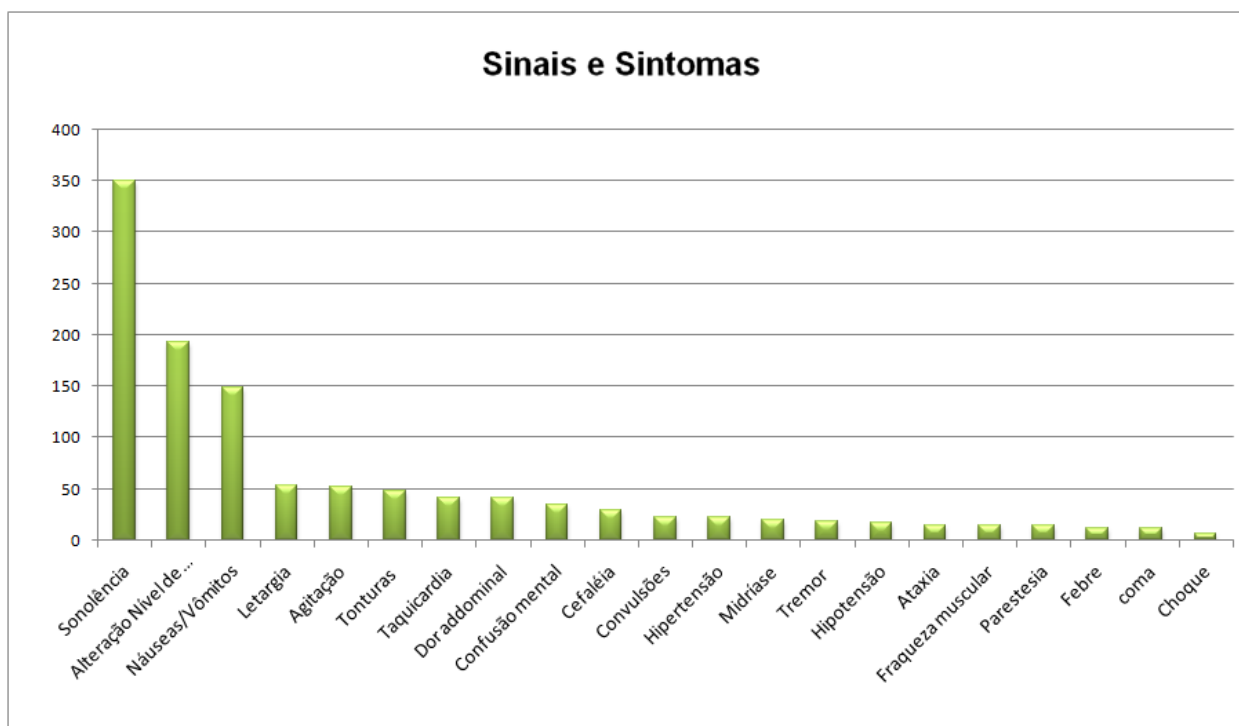
Figura 12 - Óbitos envolvendo Antiepilépticos e classe combinada mais frequente, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

Sinais e sintomas mais frequentes relatados foi Sonolência, Alteração Nível de Consciência, Náuseas/Vômitos, Agitação, Tonturas, Taquicardia, Confusão mental, Cefaléia, Crises epiléticas, Hipertensão, Midríase, Hipotensão, Tremor, Ataxia, Fraqueza muscular, Parestesia, Miose, nistagmo, mal estar, sudorese generalizada, choque (Figura 13).

Figura 13 - Principais sinais e sintomas envolvendo intoxicação por Antiepiléticos isolados, registradas pelo CIATox/SC no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.



FONTE: elaboração própria

6 DISCUSSÃO

As intoxicações envolvendo Antiepiléticos registradas no Centro de Informações e atendimento Toxicológicos de Santa Catarina (CIATox/SC) no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020 totalizaram 2.910 atendimentos em uma população de 7.338.47 (0,03%) habitantes de SC. Esse número denota a importância epidemiológica das intoxicações por medicamentos anticrise epilépticas em nosso meio. Além do mais, estima-se que haja muitos casos não notificados de intoxicação por Antiepiléticos. A OMS declarou no relatório “Orientações para Prevenção da Exposição Tóxica” que para cada caso de intoxicação existem 50 não notificados³⁷. A subnotificação é uma realidade também no Brasil. Além disso, foi apenas a partir de 2010 que todos os casos de intoxicação/exposição tornaram-se de notificação compulsória ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).³⁸

Como a notificação das ocorrências ao CIATox/SC é voluntária, os resultados obtidos não refletem a magnitude dos casos de intoxicações no estado de Santa Catarina. Contudo, trata-se de uma série de casos numericamente expressiva que ao ser analisada ajuda a criar um perfil epidemiológico das intoxicações por Antiepiléticos. É importante ressaltar que os dados necessários para o correto preenchimento da ficha de atendimento no CIATox/SC nem sempre são obtidos no primeiro atendimento, pois muitas vezes este, por tratar-se de uma situação de emergência, exige agilidade no fornecimento e troca de informações, justificando o número de dados ignorados ou não informados.

O médico que realizará o primeiro atendimento hospitalar do paciente intoxicado por Antiepiléticos será o emergencista ou médico generalista, que deverá realizar as medidas iniciais de estabilização do paciente intoxicado e entrar em contato com o Centro de Informações e Assistência Toxicológica que presta auxílio em sua região. Eventualmente, este contato é realizado no atendimento pré hospitalar pela equipe do SAMU. O CIATox/SC recebe as informações do caso, orienta as medidas iniciais e solicitação de exames e faz o acompanhamento do caso. Em caso de mais complexos, necessita de determinados especialistas. Passado o tempo de meia vida, após melhora sintomática do paciente e normalização dos exames complementares, o paciente tem indicação de alta clínica e deve passar por avaliação psiquiátrica. Dessa forma, pode-se perceber que a abordagem ao paciente intoxicado por Antiepiléticos envolve uma equipe multiprofissional.

Ao se abordar intoxicações medicamentosas em adultos, invariavelmente envolve-se do tema suicídio. Neste trabalho, a amostragem total demonstrou que mais de 85% dos casos de intoxicação envolvendo Antiepiléticos ocorreram devido a tentativa de suicídio. Logo, a

epidemiologia da intoxicação por Antiepiléticos segue o mesmo raciocínio do suicídio, tendo fatores de risco similares. A tentativa de suicídio por meio de uso de medicamentos é o método preferível do público feminino, o que explica o fato de que cerca da maioria das intoxicações por Antiepiléticos registrados no CIATox/SC ocorreu em mulheres. Isso vai de acordo com a literatura e estudos feitos em outros países⁴⁰.

No que tange a idade dos pacientes adultos intoxicados por Antiepiléticos, notou-se que uma parcela importante dos casos ocorre na faixa de adultos jovens, sendo que dois terços dos casos (66,4%) ocorreram na faixa de idade entre 20 e 39 anos. Isso pode se dever ao fato de que a epilepsia predomina nessa faixa etária, porém mais estudos são necessários para comprovar essa hipótese. Entretanto, nota-se que a intoxicação por Antiepiléticos acomete absolutamente todas as faixas etárias, desde lactentes (menores que 1 ano de vida) até idosos (com mais de 80 anos de idade).

No público pediátrico mostra que a intoxicação é mais comum na idade de 2 anos e diminui progressivamente até os 10 anos. Notou-se um padrão específico nessas intoxicações, em lactentes e pré-escolares, a circunstância principal é a ingestão acidental, ou seja, a criança que toma o medicamento sem a supervisão dos familiares ou cuidadores, nessa idade a criança começando a se locomover consegue escalar e alcançar objetos com mais facilidade e sempre os levando a boca. No entanto, com o aumento da idade, já se começa a perceber ingestas por tentativa de suicídio, em idades tão precoces quanto 9 anos de idade. A partir dos 11 anos de idade, a principal circunstância das intoxicações por Antiepiléticos passa a ser tentativa de suicídio.

Um dos fatores de risco para suicídio consiste na idade avançada. O suicídio é uma grande preocupação de saúde pública para adultos mais velhos, que têm taxas mais altas de suicídio completo do que qualquer outro grupo etário na maioria dos países do mundo³⁹. O presente estudo revelou maior taxa de suicídio completado na faixa dos 20 aos 39 anos, em que cerca de 1% das intoxicações resultaram em óbito. Todavia, não ocorreu nenhum êxito letal em intoxicações de pacientes com idade superior a 70 anos, sendo que todas as intoxicações nessa faixa etária ocorreram por tentativa de suicídio.

Das limitações do estudo, pode-se comentar que devido ao não acesso por completo dos prontuários, determinados dados não constavam na tabela disponibilizada pelo CIATox, como por exemplo classificação de gravidade, indicação do uso do fármaco antiepilético e dose ingerida da medicação na intoxicação. Além disso, ocorreu preenchimento incompleto de algumas das fichas analisadas, faltando dados como idade e ocupação, entre outras informações relevantes, de um número significativo de pacientes.

Considerando que, na análise dos dados, não foi descrita a indicação prévia de uso dos antiepiléticos, não se pode concluir que o perfil de pacientes analisados corresponde ao perfil

de pacientes com epilepsia, uma vez que, como comentado previamente, os antiepiléticos podem ser usados para outras indicações que não epilepsia, tais como transtornos psiquiátricos e dor crônica. Dessa forma, pode-se inferir que um número expressivo de pacientes da nossa amostragem corresponde a pacientes sem epilepsia, e sim pessoas com transtornos psiquiátricos, que devido sua condição, tem maior risco de realizarem intoxicação por tentativa de suicídio.

Outra limitação do estudo decorreu da falta de análise da dose ingerida na intoxicação. A dose ingerida é de suma importância na correlação clínico-toxicológica. Nos casos de intoxicação mista, é possível que alguns dos agentes foram ingeridos em dose terapêutica e outros em dose tóxica. Os medicamentos ingeridos em dose tóxica seriam, então, os responsáveis pelo desfecho. Assim, em uma intoxicação mista de antiepilético e outro agente, se o antiepilético foi ingerido em dose terapêutica e o outro agente em dose tóxica, provavelmente o responsável pelo desfecho foi a outra medicação. Idealmente, o quadro clínico deveria ser correlacionado com o nível sérico de todas as medicações ingeridas, para que a causa-efeito da intoxicação ficasse mais evidente. Porém, sabemos que em nosso meio temos escassez de dosagem de nível sérico da maioria das medicações, especialmente considerando que os dados analisados vieram de casos clínicos de diversas cidades do Estado de Santa Catarina, incluindo de serviços de poucos recursos.

7 CONCLUSÃO

As intoxicações por Antiepilépticos são importantes causas de atendimento médico de urgência e emergência, sendo uma das principais causas de intoxicação medicamentosa. A subnotificação das intoxicação ainda é uma realidade no Brasil.

A intoxicação por Antiepilépticos acomete absolutamente todas as faixas etárias, desde lactentes (menores que 1 ano de vida) até idosos (com mais de 80 anos de idade).

Mais de 85% dos casos de intoxicação envolvendo Antiepilépticos ocorreram devido à tentativa de suicídio. A partir dos 11 anos de idade, a principal circunstância das intoxicações por Antiepilépticos passa a ser tentativa de suicídio. Em lactentes e pré escolares (idade ≤ 7 anos), a circunstância principal é a ingestão acidental.

Observa-se que os casos de intoxicação são mais freqüentes em mulheres em comparação com homens e aproximadamente dois terços das intoxicações foram com classe combinada de agentes tóxicos e um terço correspondeu a intoxicações envolvendo Antiepilépticos isoladamente.

Dos óbitos envolvendo Antiepilépticos e classe combinada, os principais medicamentos anticrise envolvidos foram carbamazepina, ácido valpróico, lamotrigina e topiramato ja os casos envolvendo Antiepilépticos isoladamente teve como desfecho 1 sequela envolvendo Fenobarbital, 4 óbitos envolvendo Ácido valpróico.

Em geral como desfecho tiveram 25 óbitos relacionados ao evento e 4 casos de pacientes que ficaram com sequelas devido a intoxicação.

Sinais e sintomas mais freqüentes relatados foram Sonolência, Alteração Nível de Consciência, Náuseas/Vômitos, Agitação, Tonturas, Taquicardia, Confusão mental, Cefaléia, Crises epilépticas, Hipertensão, Midríase, Hipotensão, dentre outros.

Nos casos que evoluíram para óbito, os principais achados clínicos foram: alteração do nível de consciência e choque.

A avaliação neurológica, a partir da escala de coma de Glasgow, de admissão parece ser de grande importância no prognóstico dos pacientes intoxicados por Antiepilépticos.

REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Jr JE, Forsgren L. et al. Relatório oficial da ILAE: uma definição clínica prática de epilepsia. Relatório oficial da ILAE: uma definição clínica prática de epilepsia [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 17]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24730690/>.
2. Azevedo FA, Rosa HVD. Apostila de toxicologia ocupacional. 2 ed., São Paulo. Fundacentro, 1982. In: Sant'Ana G. Ocorrências de intoxicações exógenas em paciente atendidos nas unidades de saúde do Distrito Federal, em 2005 [dissertação mestrado]. Universidade de Brasília, faculdade de ciências da saúde; 2006, p. 9.
3. Schachter SC, MD. Medicamentos anticonvulsivantes: mecanismo de ação, farmacologia e efeitos adversos. Medicamentos anticonvulsivantes: mecanismo de ação, farmacologia e efeitos adversos [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 20]; Available from: <file:///C:/Users/loja04/Downloads/Medicamentos%20anticonvulsivantes%20-%20completo.pdf>
4. Fisher RS, Cross JH, French JÁ, hirsch E, Peltola J, lagae L, at al. . Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017: 58: 522-30.
5. Brasil. Ministerio da saúde [homepage na internet]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de epilepsia.(atualizada em 2019- acesso em 05 de outubro de 2021) disponível em:
<https://www.gov.br/saude/ptbr/search?SearchableText=PROTOCOLO%20CL%20C3%8DNICO%20E%20DIRETRIZES%20TERAP%20C3%8AUTICAS%20EPILEPSIA>
6. Sirven JI. Epilepsy: a spectral disorder. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a022848.

7. Brigo, F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 219-22.
8. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.
9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
10. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM et al. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006; 367: 1087-100.
11. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl 4): 31-7
12. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553-64.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> 41
14. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008; 49 (Suppl 1): 45-9.
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton Richard, Backer AG, Chadwick WC. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, carbamazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
16. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton Richard, Backer AG, Chadwick WC. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1016-26.

17. Jacoby A1, Sudell M, Tudur C, crossley, Backer A Gus, SANAD S G, et al. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: findings from the SANAD trial. *Epilepsia*. 2015; 56: 460-72.
18. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet*. 1999; 354: 13-9.
19. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-51.
20. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64: 1868-73.
21. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-71.
22. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.
23. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003615.
24. Nolan Sarah J, Muller M, Tudur Smith C, Marson Anthony G. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003615 42
25. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54: 551-63.

26. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4): CD003032.
27. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362: 790-9.
28. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs.* 2006; 66: 1817-29.
29. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia.* 2009; 50 (Suppl 8): 63-8.
30. Elger CE, Fernandez G. Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 6): S9-12
31. Fang Y, Wu X, Xu L et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci* 2014; 21:55-62.
32. Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2001; 56: 743-8.
33. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha(2)delta, SV2A, and K(v)7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8: 345-52.
34. . Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit.* 2007; 13: 1-7.
35. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepineresistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res* 1999; 34: 199-205.
36. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, Goedhart DM, Meinard H, Oorschot van CA, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987; 28: 693-8.

37. World Health Organization. Guidelines on prevention of toxic exposures: education and public awareness activities. WHO Library Cataloguing-in-Publication-Data. Geneva, Switzerland; 2004.
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Acidentes por animais peçonhentos. Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN NET. DATASUS: MS; 2012. Disponível em: www.dtr2004.saude.gov.br.
39. Conwell Y, Thompson C. Suicidal behavior in elders. *Psychiatr Clin North Am.* 2008 Jun;31(2):333-56. doi: 10.1016/j.psc.2008.01.004. PMID: 18439452.
40. QJM: An International Journal of Medicine, Volume 102, Issue 1, January 2009, Pages 51–56, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn148> - acesso em 09 de novembro 2021.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.

ANEXO 1 - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Série de casos de intoxicação por medicamentos anticrise epiléptica registrados no centro de informações e assistência toxicológica de Santa Catarina.

Pesquisador: EDUARDO MARTINS LEAL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49990621.3.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.909.594

Apresentação do Projeto:

Segundo pesquisador: "Estudo descritivo, retrospectivo, tipo série de casos (n=3.000)."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo pesquisador: "Avaliar perfil clínico-epidemiológico das intoxicações por medicamentos anticrises epilépticas registradas pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina e deduzir quais são os fatores determinantes para desenvolver a intoxicação."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inadequadamente contemplados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores anexaram o o Termo de Compromisso para Uso de Dados, o qual está adequado.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.909.594

Cabe ressaltar, que apesar de aprovado, o presente parecer reforça a necessidade de que o pesquisador responsável desenvolva uma leitura crítica acerca de risco em pesquisas envolvendo seres humanos, bem como consolide um fidedigno conceito de risco, justificado pela afirmativa "a pesquisa não apresenta riscos aos participantes", o que, claramente, contradiz a Resolução 466/2012 do CNS, bem como as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 2018), já que toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. O risco pode até ser desconhecido, mas jamais deve ser considerado inexistente.

Portanto, recomendamos a cuidadosa leitura sobre a temática, incluindo além da Resolução 466/2012, as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 2018), conforme orientado no parecer anterior, disponível em:

<https://cep.ufsc.br/diretrizes-eticas-internacionais-para-a-pesquisa-envolvendo-seres-humanos/>

<https://cep.paginas.ufsc.br/files/2010/06/Reso466.pdf>

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto 04/08/2021 TCUD 04/08/2021 e Declaração de anonimização 19/07/2021) refere-se apenas aos aspectos éticos do projeto. Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP SH. Informamos que a dispensa de TCLE somente será utilizada para este projeto. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será, obrigatoriamente, objeto de um novo projeto de pesquisa, o qual será submetido à apreciação do CEP SH-UFSC.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1795081.pdf | 04/08/2021 15:46:22 | | Aceito |
| Outros | CARTARESPOSTA.pdf | 04/08/2021 15:41:45 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Outros | Termosodedados.pdf | 04/08/2021 15:39:52 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetomodificado.pdf | 04/08/2021 15:39:12 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / | TCLEmodificado.pdf | 04/08/2021 15:38:32 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.909.594

| | | | | |
|---|----------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência | TCLEmodificado.pdf | 04/08/2021 15:38:32 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Oficio.pdf | 19/07/2021 19:10:57 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Declaração de concordância | DeclaracaoCIATox.pdf | 19/07/2021 18:46:06 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Folha de Rosto | FOLHADEROSTO.pdf | 19/07/2021 18:37:30 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Orçamento | orcamento.pdf | 19/07/2021 13:13:50 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Cronograma | cronograma.pdf | 19/07/2021 13:10:16 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projetobrochura.pdf | 18/07/2021 01:07:41 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | dispensaa.pdf | 18/07/2021 01:02:46 | EDUARDO MARTINS LEAL | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Agosto de 2021

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO 2

Protocolo Geral de Atendimento

As variáveis presentes no banco de dados do CIATox/SC foram definidas conforme o Sistema Nacional de Informações Tóxico - Farmacológicas (SINITOX/FIOCRUZ/Ministério da Saúde). No estudo foram analisadas as variáveis de atendimento descritas a seguir:

- **Ano** de ocorrência da exposição/intoxicação.

- **Idade** do paciente intoxicado ou exposto.

- **Gênero** do paciente intoxicado ou exposto: masculino, feminino e não informado.

- **Zona:**

° *Urbana*: quando a exposição ocorre dentro do perímetro urbano do município;

° *Rural*: quando ocorre fora do perímetro urbano do município;

° *Não informado*: quando não informado o local.

- **Circunstância da ocorrência:**

° *Acidental*: qualquer caso de intoxicação não intencional por qualquer produto e/ou substância química em uma única vítima;

° *Acidente coletivo*: qualquer caso de intoxicação não intencional por qualquer produto e/ou substância química em mais de uma vítima;

° *Prescrição médica inadequada*: casos de intoxicação advindos de erros de prescrição médica. Inclui situações decorrentes de erro médico por indicação, via e dose de administração ou receituário ilegível;

° *Erro de administração*: utilização pelo próprio paciente ou responsável, ou pelo serviço de saúde, de dose ou via inadequada, em desacordo com a prescrição recebida;

° *Auto-medicação*: qualquer caso de administração errônea e/ou de doses inadequadas utilizadas por iniciativa do próprio paciente/ responsável, sem orientação médica;

° *Abuso*: inclui os casos de intoxicação e/ou exposição advindos do uso intencional de drogas ilícitas ou lícitas, medicamentos, produtos químicos, plantas, por pessoas, aditas ou não, que busquem efeitos das mesmas, sem intenção suicida;

° *Tentativa de suicídio*: inclui os casos advindos de exposição e/ou intoxicação por uso intencional de qualquer substância ou agente, com a finalidade de atentar contra a própria vida;

° *Tentativa de aborto*: uso de fármacos ou outra substância pela gestante, de livre e espontânea vontade, com a intenção de provocar aborto;

° *Violência/Homicídio*: qualquer situação onde tenha sido administrado um produto ou substância a crianças e/ou adultos por indução, com a finalidade de castigo, tortura, aborto não consentido ou provocar a morte do indivíduo.

° *Não informada*: quando a circunstância não pode ser classificada nos itens acima ou quando a circunstância não pôde ser identificada.

- Categoria da ocorrência:

° *Intoxicação/exposição*: quando há exposição a algum tipo de produto ou substância química e após há ou não alterações bioquímicas, funcionais e/ou sinais clínicos compatíveis com um quadro de intoxicação;

° *Reação adversa*: inclui todas as situações de manifestação clínica de efeitos adversos (colaterais) de medicamentos isolados ou em associação, quando utilizados dentro dos limites da dose terapêutica proposta para os mesmos. Inclui-se aqui desde manifestações discretas (mal estar, desconforto gástrico, por exemplo) até quadros como reações idiossincrásicas graves e anafilaxia. Casos em que o paciente apresenta sintomatologia, reação prejudicial ou não esperada, provocada pelo uso de um medicamento nas doses terapêuticas normalmente utilizadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia de uma doença ou para a modificação fisiológica.

° *Diagnóstico diferencial*: casos onde é necessário afastar a possibilidade de intoxicação como responsável pela patologia que o paciente apresenta. Também se incluem aqui as situações onde há suspeita de exposição e/ou intoxicação, mas as análises toxicológicas não conseguem confirmar o diagnóstico;

° *Interação Medicamentosa*: casos que ocorreram devido a interação de medicamentos os quais não deveriam ser utilizados conjuntamente;

° *Não informado*: quando o tipo de ocorrência não pode ser identificado.

- Evolução da ocorrência:

° *Cura*: casos em que se obtém claramente informações que permitem excluir a ocorrência de sequelas (desde as características do agente tóxico, exposição, tratamento realizado, evolução, etc.);

° *Seqüela*: casos em que claramente obtemos informação de ocorrência de sequelas (danos cerebrais por intoxicações graves, danos ao trato gastrointestinal por ingestão de substância cáustica, etc.);

° *Óbito*: quando a morte ocorre pela ação direta do agente tóxico ou por alguma complicação decorrente;

° *Não informado*: quando a evolução não pode ser classificada nos itens acima ou quando a evolução não pôde ser identificada.