

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

QUÍMICA TOXICOLÓGICA

Atividade: Estudo de caso (Peso 0.2) e reposição aula dia 08/06/2023

Data de entrega: Dia 29/06/2023

Aluno: \_\_\_\_\_

**Questão 1)** M.R.V. e toda sua família, após a ingestão de uma salada de batatas, apresentou um quadro de salivação, diarreia, miose, bradicardia, hipotensão, fadiga muscular. O quadro evoluiu para coma. Inicialmente, suspeitou-se de uma intoxicação por organofosforados ou carbamatos. O exame laboratorial confirmou uma inibição de 85% da acetilcolinesterase.

**1.1)** Qual a possível causa da intoxicação, contrastando as hipóteses e justificativas?

**Questão 2)** C.R.M., 24 anos, em tentativa de suicídio, apresentou as superfícies mucosas, que entraram em contato com o um agrotóxico, irritadas e até ulceradas. Os sinais clínicos apresentaram-se 1-3 dias após a exposição. Os sinais clínicos iniciais incluíram vômito e depressão, bem como desidratação. Os efeitos pulmonares iniciais são dose dependentes e os sinais respiratórios usualmente iniciam 2-7 dias após a exposição, incluindo taquipnéia, dispnéia e cianose. A morte de C.R.M. ocorreu dentro de 8 dias. O prejuízo pulmonar progressivo pode continuar se desenvolvendo até um período de sete dias ou mais, porém, com 21 dias, é o dano mais acentuado observado na intoxicação. A causa morte foi por edema pulmonar, associado a severa fibrose pulmonar.

**Questão 2.1)** Qual o possível agente causador da intoxicação, justificando sua resposta?

**Questão 2.2)** Discuta um tratamento e se neste caso deve-se fazer uso de oxigênio-terapia?

**Questão 3)** Caso – G.A.G. 14 anos, masculino, deu entrada no nosso setor de Emergência em 22 janeiro de 2007 com quadro de coma. Tratava se de um rapaz paulista em férias no Rio de Janeiro que foi encontrado por sua mãe desmaiado no chuveiro. Esta arrombou a porta do banheiro pois o mesmo permanecia cerca de 1

hora lá. Exame físico revelava escala de coma de Glasgow de 6 com abertura ocular 1, resposta verbal 1, e resposta a dor 4, insuficiência respiratória e corte no queixo. Não havia antecedentes médicos, nem tão pouco usava drogas. Levado a sala de trauma e iniciada a ventilação com O<sub>2</sub> a 100% a gasometria demonstrava acidose metabólica, havendo melhora do quadro neurológico após alguns minutos de ventilação de O<sub>2</sub> a 100%. Realizada Tomografia de crânio que foi normal. A carboxihemoglobina dosada no sangue foi de 15,9% (VR 0,0-0,8%). Foi mantido com ventilação sobre pressão não invasiva (CPAP) apresentou importante melhora e 24 horas após foi dada alta do CTI. Liberado para casa 48 horas após a admissão.

3.1) Poderia ser uma intoxicação por um asfixiante?

3.2) Como tratar a intoxicação por monóxido de carbono?

3.3) Como avaliar a gravidade de intoxicação por monóxido de carbono?

**Questão 4)** Moça de 17 anos, foi atendida no serviço de emergência do Hospital Regional de Planaltina às 22 horas do dia 3.1.80 queixando-se de que suas extremidades estavam ficando "azuladas". Apresentava história de ingestão deliberada de grandes quantidades de "remédio", não se sabendo qual nem a dose. Ao exame físico inicial apresentava apenas discreta cianose perioral e de extremidades. Nas horas que se seguiram houve aumento progressivo da cianose, alcançando máxima intensidade onze horas após a admissão (3 + + +/4 + + + +), ao tempo em que a frequência do pulso se elevava para 120 b.p.m. A paciente não apresentou queixa de dispnéia. A administração de oxigênio a 100% durante dez minutos não reverteu o quadro.

4.1) Poderia ser uma intoxicação por asfixiante químico? Qual o provável? Estabeleça uma comparação entre o monóxido de carbono, cianeto e agentes metemoglobinizantes.

4.2) Como reverter a intoxicação apresentada?

4.3) Como avaliar a gravidade de intoxicação?

**Questão 5)** Um agricultor, 25 anos, apresentou o seguinte diagnóstico clínico: sialorréia, sibilos, pupilas puntiformes, sudorese, bradicardia, vômito, diarreia, depressão respiratória. A análise da atividade da colinesterase plasmática foi de 500 U/L (Valores de referência/ normais de 3300-6000 U/L).

Discuta os itens abaixo, sobre o caso apresentado acima:

- 1) A intoxicação pode ser considerada leve, uma vez que a atividade avaliada foi da colinesterase plasmática, que é inespecífica.
- 2) O quadro deve ser exclusivamente relacionado a uma intoxicação por organofosforados, uma vez que carbamatos são menos tóxicos, devido a reversibilidade da intoxicação.
- 3) Em intoxicações graves, deve ser administrado atropina, a fim de aumentar as ações colinérgicas na fenda sináptica.
- 4) Alterações de até 40% da atividade da colinesterase causam mau estar, náuseas, vômitos, diarreia e miose.
- 5) Um parâmetro para observação da eficiência da atropina no tratamento de intoxicações por inibidores da colinesterase é a reversão dos sibilos e da miose.
- 6) A pralidoxima reverte a fosforilação irreversível da Acetilcolinesterase, revertendo assim a intoxicação e evitando o envelhecimento enzimático.
- 7) Em intoxicações moderadas, ocorre principalmente cianose, dispnéia grave, fraqueza, coma, paralisia, convulsão e morte por parada respiratória.
- 8) A síndrome tóxica intermediária é caracterizada por um aumento do tônus muscular, nos músculos do pescoço, membros e envolvidos na respiração.
- 9) O quadro de síndrome tóxica tardia é caracterizado pela inibição da esterase alvo neuropática, responsável por quadros de polineuropatia motora.
- 10) Os organofosforados não podem causar intoxicações por exposição dérmica, sendo a via oral a única via toxicologicamente importante.
- 11) É impossível distinguir pela sintomatologia se a intoxicação ocorreu por organofosforados ou carbamatos. Assim, quais as diferenças entre as intoxicações poderiam ser utilizadas para diferenciar o quadro de intoxicação.

**Questão 6)** Sobre os inseticidas e herbicidas organoclorados responda verdadeiro (V) ou falso (F), e se falsas justifique

( ) Os organoclorados não são absorvidos por via cutânea, sendo a exposição oral e respiratória as únicas vias importantes.

( ) O DDT é um organoclorado que apresenta restrição de uso devido ao seu efeito de bioacumulação, com depósitos em tecido adiposo humano com tempo de meia vida de 30 anos.

( ) Os organoclorados não causam quadros de hipertermia. Tal efeito é bem descrito para os organofosforados.

( ) A hepatotoxicidade é um dos principais efeitos tóxicos dos organoclorados.

( ) Os inseticidas organoclorados interferem no metabolismo de neurotransmissores, bem como lentificam o fechamento de canais de sódio, gerando efeitos estimulantes.

( ) O agrotóxico TCDD é contaminado com pentaclorofenol, sendo este último o composto de síntese com maior potencial tóxico agudo, com  $DL_{50}$  na faixa dos 1 µg/kg, associado a mutagenicidade e teratogenicidade.

( ) Aspecto amarelado da pele associado a pancreatite (aumento de glicemia e glicosúria) são efeitos tóxicos característicos para o pentaclorofenol.

( ) A intoxicação por pentaclorofenol pode gerar hipotermia (baixa temperatura) grave, semelhante a outros agrotóxicos organoclorados.

( ) Os clorofenóis foram utilizados na guerra do Vietnã, apresentam quadros de intoxicação caracterizados por: Lesão hepática e renal, lesões musculares, neuropatia, diabetes, além de serem teratogênicos.

( ) O glifosato não é um organoclorado, mas sim um herbicida organofosforado, sendo caracterizado pela inibição da acetilcolinesterase.

**Questão 7)** M.V.N., 5 anos, apresenta baixo desempenho escolar, com dificuldades de aprendizado. A mãe também relata ao médico, que a criança apresenta quadros de hipertensão, sendo também diagnosticado um quadro de glicosúria, aminoacidúria e fosfatúria, indicando problemas renais, com degeneração do túbulo proximal.

7.1) Supondo intoxicação por metais pesados, qual(is) o(s) possível(is) agente(s) causador(es) da intoxicação? Justifique.

7.2) Quais os achados hematológicos e toxicológicos que podem auxiliar na identificação da intoxicação?

**Questão 8)** Avalie os quadros clínicos abaixo:

**Caso A** - Mulher de 23 anos, natural do Estado de Minas Gerais, residente na cidade de Januária, no Norte do Estado. Relatou que, em março de 1971, foi morar em casa cuja água era fornecida por poço artesiano. No fim de maio, surgiram manchas escuras pequenas assintomáticas no pescoço. Veio à consulta em julho de 1971 apresentando

manchas hiperocrômicas puntiformes, disseminadas pelo rosto, pescoço, tronco e membros. No abdome, observava-se coloração azulada extensa, entremeada de pontos brancos em grande quantidade no seu interior.

Na ocasião, a paciente informou que o marido e uma irmã também desenvolveram o mesmo quadro. Pelo quadro clínico e pelos dados epidemiológicos foi levantada a suspeita de ingestão do composto tóxico pela água, hipótese reforçada pela informação da paciente de que um vizinho, que utilizava a mesma água, também começou a desenvolver o mesmo aspecto. O paciente foi orientado a mandar realizar a análise química da água, a qual indicou que o líquido era impróprio para beber por conter alto teor de metal (Analistas: Cláudio Vieira Dutra e Oswaldo Balbino. Instituto de Tecnologia Industrial do Estado de Minas Gerais. Laudo 41910, de 19-12-71). Mudou-se de casa e observou a atenuação das manchas. A paciente passou a evitar a exposição à luz solar. Seis meses após, começaram a aparecer pequenas lesões hiperkeratósicas nas mãos e pés.

**Caso B** - Mulher de 19 anos, irmã da paciente do caso 1. Consultou em junho de 1979 apresentando manchas hiperocrômicas disseminadas pelo pescoço, tronco e membros, pele ictiosiforme nas pernas e hiperkeratoses palmo-plantares.

Todas as lesões tiveram início na mesma época em que a irmã apresentou queixas.

8.1) Quais (al) o(s) possíveis (el) causador(es) dos 2 quadros clínicos? Justifique sua resposta.

8.2) Descreva o quadro, em termos clínicos, de intoxicação aguda pelo agente escolhido em 2.1)

8.3) Como confirmar a intoxicação?

**Questão 9)** Adolescente de 17 anos foi admitida no hospital com hipertensão arterial severa (200/130mmHg), dor de cabeça, irritabilidade, alterações de motilidade e sudorese. Apresentava tremor nas extremidades, e segundo a adolescente isso a dificultava a escrita. Segundo a mesma, mora na casa da avó, num bairro de classe média. O padrão de alimentação foi questionado, sendo que a mesma descreve, devido a atividade pesqueira dos pais, ingerir frutos do mar e peixes de água doce regularmente.

9.1) Poderia ser uma intoxicação por metal pesado? Qual?

9.2) Como poderia ter se processado a intoxicação?

9.3) Como confirmar a intoxicação proposta?

**Questão 10)** Um homem de 30 anos, devido a uma briga com sua namorada, ingeriu 41 comprimidos e começou a dirigir seu carro sem rumo determinado. Após 30 min sofreu um acidente automobilístico. A avaliação do acidente mostra que o mesmo não foi severo, com pequenos danos ao veículo. Entretanto, o homem de 30 anos apresentava-se em coma, o que descartou influência do acidente sobre o estado de coma. Foram administrados 4 mg de naloxona e 25 g de dextrose afim de aliviar o coma, e ambos foram ineficientes. Sua pupila estava contraída, minimamente reativa a luz. O exame cardíaco e respiratório mostrou-se dentro dos limites normais, entretanto, não apresentava reflexos verbais ou a dor, sendo classificado como escala 3 de coma. Após 5 minutos da administração de flumazenil (1mg), o paciente pode sentar na cama e a intubação foi removida.

10.1) Discuta as possibilidades de intoxicação por álcool, morfina, fenobarbital ou alprazolam e selecione, justificando a sua resposta, um possível candidato para a intoxicação.

**Questão 11)** Uma mulher de 40 anos faz uso por 2 anos de um antidepressivo, e 6 dias após a interrupção do uso do medicamento sai com os amigos para uma festa, onde ingere chope, queijos e embutidos. Algumas horas depois apresenta uma crise hipertensiva, caracterizada por cefaléia, dor torácica, dilatação pupilar, taquicardia e hipertensão. O quadro evolui para hemorragia intracraniana, com óbito da paciente.

11.1) Como explicar a intoxicação apresentada pela mulher de 40 anos? Qual é a classe de agente antidepressivo que causou a intoxicação?

**Questão 12)** Adolescente do sexo feminino, 14 anos, previamente saudável, admitida no Serviço de Urgência Pediátrico, cerca de 1 hora após declarada ingestão de fármacos usados como medicação da avó: 4,75 mg de digoxina (38 comprimidos de 0,125 mg) e 1200 mg de furosemida (30 comprimidos de 40 mg). A drenagem gástrica, efetuada, pela equipa do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), cerca de 30 minutos após esta ingestão, revelou a aparente presença de comprimidos não digeridos. Na admissão apresentava-se consciente, colaborante, com discurso lentificado mas coerente, pupilas isocóricas e fotorreativas, apirética e hemodinamicamente estável. Apresentava náuseas e vômitos alimentares, sem abdominalgias e sem alteração do trânsito intestinal, cefaleias, palpitações ou alterações visuais. O exame objetivo era normal. O traçado eletro-cardiográfico revelou ritmo sinusal, frequência de 80 bpm, intervalo PR e QRS normais, sem supra ou

infradesnivelementos do segmento ST. Após contacto com o Centro de Intoxicações, foi iniciado, de imediato, tratamento sintomático com lavagem gástrica, uso de adsorventes (carvão ativado) e catárticos gastrointestinais (sulfato de magnésio). O hemograma, gasometria venosa, função renal e hepática, ionograma e estudo da coagulação, realizados na admissão, foram normais. A pesquisa de substâncias de abuso na urina foi negativa.

Posteriormente, registaram-se episódios de bradicardia sinusal sustentada, atingindo valores inferiores a 30 bpm associados a hipotensão, sem normalização da frequência cardíaca com atropina. Por não haver disponibilidade de anticorpos Fab anti-digoxina neste hospital, associado a um nível de digoxina sérico de 2,2 ng/ml (intervalo terapêutico 0,8-2,0 ng/mL), foi decidida a implantação de *pacemaker* (*marcapasso*) endocavitário provisório, via veia femoral, no ventrículo direito regulado para frequências cardíacas <40 bpm e foi transferida para Unidade de Cuidados Intensivos. Analiticamente o paciente não revelou alterações, nomeadamente hidro- -eletrolíticas, da função renal ou do equilíbrio ácido-base. Os valores de digoxina sérica foram diminuindo progressivamente para valores inferiores ao intervalo terapêutico.

12.1) Na intoxicação com digoxina quais os sintomas apresentados acima que são característicos de uma intoxicação?

12.2) Como explicar a demora no início dos efeitos tóxicos no quadro acima?

12.3) Discuta sobre as possibilidades de tratamento em intoxicações!

12.4) Qual o risco de interação medicamentosa com diuréticos? Justifique?

**Questão 13)** Maria, com 17 anos de idade, solteira e fumante, foi a uma boate no sábado à noite, onde começou a conversar com um rapaz e a beber moderadamente drinques contendo álcool e menta. O álcool, no entanto, teve um efeito maior que o esperado, tendo a moça sido deixada em casa pelo rapaz muito sonolenta e em estado de embriaguez. No dia seguinte, apresentava dor e discreto sangramento na vagina, não se recordando do que ocorrera na noite anterior. Lembrava-se apenas de ter saído da boate acompanhada pelo rapaz. Dirigiu-se a um hospital, onde foram constatados vários ferimentos na vagina e a presença de esperma. No hospital, ela informou que estava usando um medicamento antidepressivo.

( ) O medicamento referido por Maria pode ser o flunitrazepam, que é um antidepressivo tricíclico.

( ) O flunitrazepam, um benzodiazepínico, apesar de causar amnésia, principalmente quando associado ao álcool, é menos potente que o diazepam. Sua ação pode levar até 2 horas para iniciar e sua concentração máxima ocorre 6 horas após a ingestão.

( ) Para investigar a hipótese de estupro, Maria deve ser submetida a exames específicos. No entanto, a confirmação do estupro será difícil, porque, caso tenha ingerido flunitrazepam, este e seus metabólitos são excretados do organismo em menos de 8 horas, tempo usualmente inferior ao necessário para a vítima perceber o ocorrido.

( ) O flunitrazepam é conhecido em alguns países como a droga associada a estupros durante encontros em festas e clubes – é a *date-rape drug*.

( ) No Brasil, para que o flunitrazepam continuasse liberado ao mercado, foi preciso que o laboratório responsável pela sua fabricação reformulasse a sua apresentação, tornando-o facilmente detectável quando diluído e retardando a sua velocidade de dissolução. Por este motivo, o comprimido atual tem a cor verde.

**Questão 14)** Paulo, com 55 anos de idade, obeso e tabagista há muitos anos, foi encontrado morto em seu quarto. Sua esposa informou que Paulo estava muito estressado e sem dormir, o que o levava a utilizar Diazepam nos últimos três dias. Em seu quarto foi encontrada uma caixa de vinte comprimidos de Diazepam 10mg, sugerindo que Paulo havia consumido quatro comprimidos. Apesar dos sinais de estresse, sua família não notou nenhum sintoma de depressão. Segundo o prontuário médico, Paulo era portador de hipertensão arterial e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) secundária ao tabagismo e já apresentava exames laboratoriais com sinais de hipoxemia (diminuição da concentração de oxigênio no sangue) e hipercapnia (aumento da concentração de CO<sub>2</sub> no sangue) moderada, ou seja, o paciente tinha dificuldades respiratórias. Também foi diagnosticada apneia obstrutiva do sono, que se caracteriza por obstrução das vias aéreas associada a apneia (parada da respiração). Esta obstrução só ocorre durante o sono, pois, neste período, observa-se um relaxamento da musculatura ao redor da laringe, incluindo a língua e o palato mole, o que obstrui a passagem de ar. Para melhorar a oxigenação do sangue e vencer esse obstáculo, o corpo reage fazendo um esforço respiratório. Isso aumenta a velocidade e a pressão do ar, que vence o obstáculo e gera, muito frequentemente, uma vibração dos tecidos moles. Ao fazer o esforço físico para vencer o obstáculo, o paciente acorda, o que pode ocorrer inúmeras vezes durante a noite.

Responda verdadeiro (V) ou falso (F) e justifique:

( ) O Diazepam, por estimular a contração muscular, não deveria ter sido utilizado por Paulo.

( ) Os diazepínicos atuam sobre receptores do tipo ácido  $\gamma$ -aminobutírico, um receptor que inibe a neurotransmissão do sistema nervoso central.

( ) O uso do Diazepam pode ter contribuído para a morte de Paulo porque, mesmo em doses hipnóticas, pode agravar distúrbios da respiração relacionados à apneia obstrutiva do sono.

( ) O Diazepam diminui o fluxo coronariano e está associado, por este motivo, à morte súbita por infarto do miocárdio, *causa mortis* de Paulo.

( ) O Diazepam melhora a função respiratória de pacientes com doenças respiratórias, o que sugere seu uso no tratamento de pacientes com DPOC. Por outro lado, está contra-indicado em pacientes portadores de hipertensão arterial.

**Questão 15)** Marta, com 18 anos de idade, foi encontrada em coma em sua residência após a ingestão de aproximadamente vinte comprimidos brancos. Tinha problemas emocionais que se acentuaram em função do rompimento com seu namorado. Os comprimidos utilizados pertenciam ao seu irmão, portador de epilepsia. Marta estava inconsciente, hipotérmica (diminuição da temperatura corpora), com respiração



superficial, apresentando cianose de extremidades (sinal de hipoxemia – diminuição dos níveis de oxigênio do sangue), flacidez muscular e hipotensão (queda da pressão arterial. Não respondia a nenhum estímulo doloroso.

Com relação a essa situação hipotética, julgue os itens que se seguem:

( ) Vários medicamentos podem levar a um quadro clínico de intoxicação semelhante ao apresentado por Marta, como, por exemplo, a intoxicação por fenobarbital e fenitoína. A fenitoína é um medicamento classificado como anticonvulsivante, muito utilizado em tentativas de auto-extermínio.

( ) Se a intoxicação for secundária à utilização de barbitúricos, o risco de morte é grande e medidas terapêuticas devem ser implementadas rapidamente, como a alcalinização da urina com bicarbonato de sódio para aumentar sua excreção urinária. A lavagem gástrica nunca deve ser realizada pelo risco de o paciente desenvolver lesão esofágica grave.

( ) Em doses elevadas de diazepínicos, podem ser observados os seguintes sintomas: hipotensão, depressão respiratória e hipotermia.

( ) Na tentativa de reduzir a absorção de barbitúricos, pode-se administrar carvão ativado a pacientes que ingeriram grandes quantidades da droga.

( ) Por esse motivo, usuários crônicos de barbitúricos não devem interromper abruptamente a droga, mas sim gradualmente, durante dias ou semanas, para não desenvolverem sintomas semelhantes aos observados com a retirada do álcool.