

BMJ Best Practice

Superdosagem de antidepressivo tricíclico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	20
Opções de tratamento	22
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	29
Diretrizes	30
Diretrizes de tratamento	30
Referências	31
Imagens	34
Aviso legal	35

Resumo

- ◇ Os antidepressivos tricíclicos possuem uma faixa terapêutica estreita e, portanto, tornam-se potentes toxinas para o sistema cardiovascular e para o sistema nervoso central em doses moderadas.
- ◇ As complicações incluem efeitos de hipotensão prolongada, arritmias cardíacas e convulsão. A morte ocorre por colapso cardiovascular.
- ◇ Os melhores marcadores para a suspeita de superdosagem são história de depressão, probabilidade de suicídio e superdosagem, com súbita deterioração do estado mental e dos sinais vitais.
- ◇ De 1 a 2 horas após a ingestão, há um rápido declínio do estado mental e cardiovascular. O diagnóstico é estabelecido com base na clínica e alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG; taquicardia sinusal progredindo para taquicardia de complexo largo e arritmias ventriculares, com aumento da intensidade da intoxicação).
- ◇ O bicarbonato de sódio hipertônico melhora as anormalidades de condução e hipotensão.
- ◇ O manejo de arritmias envolve correção da acidose, da hipóxia e do desequilíbrio eletrolítico. Em geral, medicamentos antiarrítmicos devem ser evitados.
- ◇ A hipotensão geralmente responde à correção da hipóxia e à administração de fluidoterapia e bicarbonato de sódio intravenoso. O tratamento com vasopressores (como a noradrenalina) é controverso e só deve ser feito em consulta com um toxicologista clínico ou um especialista em terapia intensiva.
- ◇ Os benzodiazepínicos são o tratamento de primeira linha para convulsões.

Definição

Superdosagem de um antidepressivo ocorre quando uma pessoa ingere uma quantidade de medicamento maior que uma dose razoável e normal.[1] Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são a principal causa de superdosagem de antidepressivos porque, diferente de outros antidepressivos, eles possuem uma faixa terapêutica estreita e tornam-se potentes toxinas para o sistema cardiovascular e para o sistema nervoso central em doses moderadas.

Epidemiologia

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) estão associados a um maior risco de toxicidade e superdosagem em comparação com outros antidepressivos. Sendo assim, o uso de ADTs tem diminuído nos últimos anos em decorrência da disponibilidade de inibidores seletivos de recaptação de serotoninas (ISRSs), que são igualmente eficazes e menos tóxicos. Apesar da introdução de antidepressivos mais seguros e da consequente diminuição do número de exposições ao ADT, o uso destes ainda é prevalente. Em 2005, dados do Toxic Exposure Surveillance System (TESS) da American Association of Poison Control Centers (AAPCC) relataram 11,062 exposições apenas aos ADTs, sem qualquer exposição mista. Destes pacientes, 1241 (11%) foram classificados como expostos de forma importante e 101 (1%) morreram.[5]

Nos EUA, aproximadamente 100 mortes por ano podem ser atribuídas à superdosagem de ADTs. Os ADTs foram associados a 95% das mortes causadas por intoxicações por antidepressivos no Reino Unido entre 1993 e 1997.[6] Na Inglaterra, entre 1993 e 2002, ocorreram 3987 mortes envolvendo ADTs, o que representou uma diminuição da taxa de intoxicação por ADTs de 8.6 por milhão para 5.3 por milhão, a qual pode ser atribuída a uma queda no número de prescrições.[7] Em alguns países europeus, o uso de ADTs não parece estar diminuindo, de acordo com um relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2005. Uma razão para isso pode ser o custo. Muitos dos ISRSs de nova geração ainda são patenteados e muito mais caros que os ADTs antigos. Talvez, à medida que os ISRSs se tornem amplamente disponíveis, outros países também tenderão à redução do uso de ADTs.[8]

Etiologia

Uma dose letal de antidepressivo tricíclico (ADT) muitas vezes está contida em um típico suprimento mensal, com doses de 2 semanas suficientes para provocar toxicidade considerável. Toxicidade grave é rara com doses inferiores a 20 mg/kg. No entanto, em virtude de variações no metabolismo, na ligação proteica e na absorção, é difícil prever o risco clínico com base em uma dose específica.[9] Como resultado, antidepressivos mais seguros, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs), foram introduzidos. Com ISRSs, é necessária uma dose 30 vezes maior que a normal para causar sintomas como fadiga, tremores, náuseas e vômitos. Ao ultrapassar 75 vezes a dose normal, podem ocorrer efeitos graves, incluindo convulsões, alterações tóxicas no eletrocardiograma (ECG) e rebaixamento do nível de consciência. A maioria das mortes ocorre quando estes medicamentos são tomados em combinação com outras drogas ou bebidas alcoólicas, pois a toxicidade assim aumenta.[10]

Apesar da redução da prescrição e do uso de ADT associado à introdução de ISRS, os ADTs continuam representando a maioria das mortes atribuídas à superdosagem de antidepressivos por ano.

Embora os ADTs sejam eficazes para o tratamento da depressão, o perigo inerente de tratar pacientes já deprimidos e possivelmente suicidas usando um medicamento potencialmente letal foi reconhecido

rapidamente assim que esses medicamentos se tornaram uma das principais causas de superdosagem fatal intencional.

A superdosagem de amitriptilina e dosulepina parece ser particularmente tóxica. A dosulepina foi associada a aumento do risco de convulsões e arritmias.[2] [3]

As características da toxicidade serotoninérgica também podem ocorrer se o paciente houver ingerido outras substâncias que aumentam o efeito da serotonina ou se estiver tomando uma dessas substâncias terapêuticamente. Essas substâncias incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), venlafaxina, inibidores da monoaminoxidase, anfetaminas, cocaína, metilenodioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), linezolida, tramadol ou triptanos. As características clínicas da síndrome serotoninérgica incluem hiperpirexia, rebaixamento do nível de consciência ou agitação, aumento do tônus muscular e clônus.[11] Ela é frequentemente associada a um nível elevado de creatina quinase.

Fisiopatologia

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são rapidamente absorvidos, altamente ligados às proteínas e com alta lipossolubilidade. Dessa forma, são rapidamente distribuídos pelos tecidos. As concentrações teciduais no cérebro e no miocárdio são muito maiores que as concentrações sanguíneas. Os principais efeitos farmacológicos incluem:[12]

- Efeitos anticolinérgicos em receptores muscarínicos
- Antagonismo do receptor adrenérgico alfa-1
- Rápido bloqueio dos canais de sódio
- Inibição da recaptação pré-sináptica da noradrenalina, serotonina e dopamina
- Antagonismo competitivo de receptores histaminérgicos H1 e H2.

A natureza letal de uma superdosagem de ADT resulta da toxicidade a múltiplos sistemas por meio de mecanismos variados que causam disritmias, hipotensão e convulsões. Como antagonistas muscarínicos, os ADTs causam taquicardia. No miocárdio, os ADTs agem como bloqueadores rápidos dos canais de sódio, resultando no prolongamento do tempo de condução atrioventricular (AV) e com alargamento dos complexos QRS no eletrocardiograma (ECG), prolongamento do QT e risco de arritmias.

Os ADTs diminuem a resistência vascular periférica por meio de seu potente efeito antagonista do receptor alfa-1, e causam uma profunda e muitas vezes refratária hipotensão. A contratilidade miocárdica prejudicada, causada pela diminuição do fluxo de sódio para as células do miocárdio, contribui para hipotensão e para a diminuição do débito cardíaco. Acidose, causada por convulsões, agrava a toxicidade cardíaca. Quando aliado a uma taquicardia de complexo largo, rapidamente ocorre colapso cardiovascular na ausência de medidas de suporte. A hipotensão arterial refratária é a principal causa de morte intra-hospitalar por superdosagem de ADT.

No sistema nervoso central (SNC), a superdosagem de ADT provoca delirium, letargia, convulsões e coma. Alterações do estado mental são mais provavelmente causadas por efeitos antimuscarínicos. As convulsões ocorrem por múltiplos fatores. Assim como no miocárdio, os ADTs agem como rápidos bloqueadores dos canais de sódio no SNC. Uma causa adicional das convulsões resulta do antagonismo direto dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA).

Classificação

Geração de antidepressivo tricíclico (ADT)

Em comparação com os ADTs de primeira geração, os ADTs de segunda geração inibem mais seletivamente a recaptação pré-sináptica de serotonina e dopamina.

Os ADTs de primeira geração são aminas terciárias e incluem:

- Amitriptilina
- Clomipramina
- Doxepina
- Dosulepina
- Imipramina
- Trimipramina.

Os ADTs de segunda geração são aminas secundárias e incluem:

- Desipramina
- Nortriptilina
- Protriptilina.

Antidepressivos tetracíclicos são estruturas químicas de quatro anéis e incluem:

- Amoxapina
- Maprotilina.

A superdosagem de amitriptilina e dosulepina parece ser particularmente tóxica. A dosulepina foi associada a aumento do risco de convulsões e arritmias.[\[2\]](#) [\[3\]](#)

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos com história de depressão é levada ao hospital com estado mental alterado e uma breve convulsão. Ela está obnubilada e taquicárdica com 127 bpm e sua pressão arterial é de 96/62 mmHg. Ela está com rubor facial e só pode ser despertada mediante estimulação vigorosa. Sua pele está quente e seca. As pupilas apresentam diâmetro de 5 a 6 mm e estão pouco reativas à luz.

Outras apresentações

Alguns pacientes cronicamente intoxicados mantêm seu estado mental, exibem sinais vitais estáveis e se queixam apenas de fadiga. Estes pacientes também podem apresentar história de quedas ou fraturas de quadril. Estes sintomas são causados pelo desenvolvimento de hipotensão ortostática como resultado do antagonismo alfa-1, causado por antidepressivos tricíclicos, o que torna os pacientes idosos mais suscetíveis.[4] Além disso, após uma superdosagem aguda, os sinais vitais e os achados eletrocardiográficos podem remeter e o paciente permanece em um estado de delirium anticolinérgico residual. Isso tipicamente se manifesta com discurso confuso e desorientação com alucinações visuais e/ou táteis.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A dificuldade em relação à superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) está no fato de que outras condições apresentam sinais e sintomas semelhantes. O quadro de rebaixamento do estado mental, taquicardia e hipotensão pode ser decorrente de sepse, superdosagem de outros medicamentos (por exemplo, anti-histamínicos) ou substâncias (etanol) ou, possivelmente, embolia pulmonar. Sinais anticolinérgicos típicos da superdosagem de ADT também podem estar presentes em outros tipos de superdosagem (por exemplo, difenidramina). Após um curto período assintomático, geralmente inferior a 1 ou 2 horas, segue-se um rápido declínio do estado mental e cardiovascular. Alguns pacientes se apresentam em níveis variados de consciência, de maneira que nem sempre é possível obter uma história de superdosagem.

As etapas de diagnóstico são, portanto, as seguintes: depois de verificar a adequação das vias aéreas, respiração e circulação, o paciente deve ser conectado a um monitor cardíaco. Um acesso intravenoso (IV) deve ser obtido e um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado assim que o paciente estiver inicialmente estabilizado na chegada, pois este é o instrumento mais útil para determinar a presença de toxicidade do ADT.

Deve-se realizar gasometria arterial caso se presuma que uma dose potencialmente tóxica foi ingerida, para determinar se o paciente está em acidose. Qualquer acidose é prejudicial, pois aumenta a cardiotoxicidade. Estudos clínicos e experimentais demonstram que a alcalinização e a aplicação de sódio (com bicarbonato de sódio ou solução salina hipertônica, com ou sem hiperventilação) são eficazes para melhorar anormalidades eletrocardiográficas, nível de consciência e hipotensão.[15] O pH do paciente deve ser mantido entre 7.45 e 7.55.

Características clínicas

As características clínicas sugestivas da toxicidade de ADT incluem:

- Sintomas anticolinérgicos, como pele seca e ruborizada, pupilas dilatadas, ausência de ruídos hidroaéreos ou retenção urinária
- Rebaixamento do nível de consciência
- Taquicardia
- Hipotensão
- Arritmias
- Convulsões
- Outros sinais clínicos variáveis incluem estrabismo divergente, oftalmoplegia internuclear e paralisia do olhar, nistagmo e movimentos mioclônicos e coreoatetoides. Podem ocorrer aumento do tônus muscular, hiper-reflexia e reflexos cutâneo-plantares em extensão.

As características da toxicidade serotoninérgica também podem ocorrer se o paciente houver ingerido outras substâncias que aumentam o efeito da serotonina ou se estiver tomando uma dessas substâncias terapêuticamente. Essas substâncias incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), venlafaxina, inibidores da monoaminoxidase, anfetaminas, cocaína, metilenodioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), linezolida, tramadol ou triptanos. As características clínicas da síndrome serotoninérgica incluem hiperpirexia, rebaixamento do nível de consciência ou agitação, aumento do tônus muscular e clônus. Ela é frequentemente associada a um nível elevado de creatina quinase.[11]

Investigações

As características do ECG são úteis para determinar a presença da toxicidade do ADT:[16]

- A taquicardia sinusal é comumente observada.
- Duração do QRS >100 ms é observada na toxicidade por ADT, mas sua ausência não exclui o diagnóstico.
- Se o prolongamento do QRS for encontrado no ECG, um monitor cardíaco deverá ser conectado ao paciente e ECGs de 12 derivações devem ser repetidos pelo menos a cada hora nas primeiras 6 horas.
- Confirmar a presença de um desvio de eixo para a direita de 40 ms terminais, observado como uma deflexão da onda R em aVR ou uma onda S em I e aVL, é útil para diagnosticar a superdosagem de ADT.[17] A ausência deste desvio de eixo para a direita torna o diagnóstico menos provável, e outras causas devem ser consideradas, incluindo a superdosagem de outros medicamentos e causas não toxicológicas.
- Um prolongamento do QRS >100 ms indica probabilidade de 30% de convulsão. Quando o QRS se prolonga a >160 ms, existe um risco de 50% de arritmia.[18]



Alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG)

Do acervo de R.S. Hoffman; usado com permissão

Outras alterações do ECG que podem ocorrer na intoxicação por ADT incluem:

- Duração prolongada do QTc
- Intervalo PR prolongado
- Bloqueio AV
- Alterações inespecíficas das ondas ST e T
- Elevação em declive descendente do segmento ST nas derivações V1 a V3 com bloqueio de ramo direito (onda de Brugada).[16]

Se positivo, repita o ECG de hora em hora para avaliar qualquer prolongamento do QRS secundário ao bloqueio de canais de sódio. Confirmado o prolongamento do QRS, a administração rápida de 1 a 2 mEq/kg de bicarbonato de sódio fornecerá substrato suficiente de sódio para reduzir a duração do QRS na situação de um bloqueador de canal de sódio. É importante ressaltar que o estreitamento do QRS confirma apenas a presença de um bloqueador de canais de sódio (por exemplo, cocaína ou difenidramina) e não especificamente um ADT. É importante ressaltar que qualquer condição que provoque sobrecarga cardíaca direita, como broncoespasmo ou uma grande embolia pulmonar, pode causar um padrão similar de ECG.

Níveis de ADT no soro podem ser obtidos, mas não possuem tanto valor quanto o ECG.[18] Além disso, os níveis séricos de ADT não estão rapidamente disponíveis e jamais devem ser utilizados para orientar o manejo de uma superdosagem aguda de ADT. Rastreamentos de ADT na urina ficam prontos mais rapidamente, mas sua utilidade clínica é limitada no manejo de uma superdosagem. Entretanto, eles poderão auxiliar quando houver forte suspeita de uma coingestão importante.

Fatores de risco

Fortes

história de depressão

- Apesar de seu papel em outras doenças, uma história de depressão ainda é a razão mais provável da superdosagem de ADT.[13] A depressão pode causar comportamento suicida e deve ser avaliada com a Escala de Probabilidade de Suicídio de Beck et al.[14]

transtorno obsessivo-compulsivo

- Pode causar superdosagem de ADT. O risco de superdosagem é relacionado ao uso de ADTs prescritos para a doença, e não à doença subjacente em si.

dor crônica

- Pode causar superdosagem de ADT. O risco de superdosagem é relacionado ao uso de ADTs prescritos para a doença, e não à doença subjacente em si.

transtorno do deficit de atenção com hiperatividade

- Pode causar superdosagem de ADT. O risco de superdosagem é relacionado ao uso de ADTs prescritos para a doença, e não à doença subjacente em si.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem: história de depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, dor crônica, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade.

alteração do estado mental (comum)

- Se um paciente apresentar rebaixamento do nível de consciência, monitorar para depressão respiratória, pois intubação pode ser necessária.[9]

taquicardia (comum)

- A taquicardia sinusal é o ritmo mais comum na superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT). Taquicardia de complexo largo ocorre com a superdosagem de ADT intensa. Sua ausência torna improvável o diagnóstico de intoxicação grave.

hipotensão (comum)

- Como resultado do antagonismo alfa-1, hipotensão é bastante comum.[4]

midríase (comum)

- Pupilas dilatadas fazem parte da síndrome tóxica anticolinérgica.
- Não use fisostigmina para reverter os sinais anticolinérgicos provocados pela superdosagem de ADT porque, em casos raros, ela foi associada como causa de assistolia.[19]
- A ausência da síndrome tóxica anticolinérgica torna improvável o diagnóstico, embora os efeitos cardiovasculares possam ser tão proeminentes que essas manifestações anticolinérgicas podem passar despercebidas.

pele quente, ruborizada e seca (comum)

- Parte da síndrome tóxica anticolinérgica.
- Não use fisostigmina para reverter os sinais anticolinérgicos provocados pela superdosagem de ADT porque, em casos raros, ela foi associada como causa de assistolia.[19]
- A ausência da síndrome tóxica anticolinérgica torna improvável o diagnóstico, embora os efeitos cardiovasculares possam ser tão proeminentes que essas manifestações anticolinérgicas podem passar despercebidas.

alteração do estado mental (comum)

- Alterações do estado mental, variando de um ligeiro torpor ao delirium ou coma, fazem parte da síndrome tóxica anticolinérgica.
- Não use fisostigmina para reverter os sinais anticolinérgicos provocados pela superdosagem de ADT porque, em casos raros, ela foi associada como causa de assistolia.[19]
- A ausência da síndrome tóxica anticolinérgica torna improvável o diagnóstico, embora os efeitos cardiovasculares possam ser tão proeminentes que essas manifestações anticolinérgicas podem passar despercebidas.

ruídos hidroaéreos reduzidos ou ausentes (comum)

- Parte da síndrome tóxica anticolinérgica.

- Não use fisostigmina para reverter os sinais anticolinérgicos provocados pela superdosagem de ADT porque, em casos raros, ela foi associada como causa de assistolia.[19]
- A ausência da síndrome tóxica anticolinérgica torna improvável o diagnóstico, embora os efeitos cardiovasculares possam ser tão proeminentes que essas manifestações anticolinérgicas podem passar despercebidas.

retenção urinária (comum)

- Parte da síndrome tóxica anticolinérgica.
- Não use fisostigmina para reverter os sinais anticolinérgicos provocados pela superdosagem de ADT porque, em casos raros, ela foi associada como causa de assistolia.[19]
- A ausência da síndrome tóxica anticolinérgica torna improvável o diagnóstico, embora os efeitos cardiovasculares possam ser tão proeminentes que essas manifestações anticolinérgicas podem passar despercebidas.

sinais oftálmicos (comum)

- Estrabismo divergente, oftalmoplegia internuclear, paralisia do olhar e nistagmo também podem ser observados.

sinais neurológicos (comum)

- Ataxia, movimentos mioclônicos e coreoatetóides podem ser observados. Podem ocorrer aumento do tônus muscular, hiper-reflexia e reflexos cutâneo-plantares em extensão.

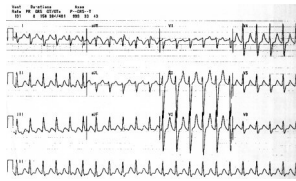
Outros fatores de diagnóstico

características da síndrome serotoninérgica (comum)

- As características clínicas da síndrome serotoninérgica incluem hiperpirexia, rebaixamento do nível de consciência ou agitação, aumento do tônus muscular e clônus. Ela é frequentemente associada a um nível elevado de creatina quinase.[11] As características da toxicidade serotoninérgica também podem ocorrer se o paciente houver ingerido outras substâncias que aumentam o efeito da serotonina ou se estiver tomando uma dessas substâncias terapêuticamente. Essas substâncias incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), venlafaxina, inibidores da monoaminoxidase, anfetaminas, cocaína, metilenodioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), linezolida, tramadol ou triptanos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p>eletrocardiograma (ECG)</p> <ul style="list-style-type: none"> O procedimento deve ser realizado o mais rapidamente possível para avaliar a presença do prolongamento do QRS.  <p><i>Alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG)</i> Do acervo de R.S. Hoffman; usado com permissão</p> <ul style="list-style-type: none"> Qualquer duração do QRS >100 ms na situação de superdosagem, ou um estado mental alterado de causa desconhecida, é suspeita de superdosagem de antidepressivos tricíclicos (ADTs). Entretanto, se não for encontrado qualquer prolongamento do QRS, não se exclui a superdosagem de ADT. Se o prolongamento do QRS for encontrado no ECG, um monitor cardíaco deverá ser conectado ao paciente e ECGs de 12 derivações devem ser repetidos pelo menos a cada hora nas primeiras 6 horas. Um prolongamento do QRS >100 ms indica probabilidade de 30% de convulsão. Quando o QRS se prolonga a >160 ms, existe um risco de 50% de arritmia.[18] A anormalidade de ECG mais comum observada na superdosagem de ADT é a taquicardia sinusal. Outras alterações do ECG que podem ocorrer incluem: duração prolongada do QTc, intervalo PR prolongado, bloqueio atrioventricular (AV), alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, elevação em declive descendente de ST nas derivações V1 a V3 com bloqueio de ramo direito (onda de Brugada).[16] É útil procurar pela presença de um desvio do eixo para a direita nos 40 ms terminais, observado como uma deflexão da onda R em aVR ou uma onda S em I e aVL.[17] Embora possa estar presente em qualquer condição que provoque sobrecarga cardíaca direita, como broncoespasmo ou uma grande embolia pulmonar, sua ausência torna o diagnóstico de superdosagem de ADT improvável. 	<p>taquicardia; prolongamento do QRS >100 ms; desvio do eixo para a direita nos 40 ms terminais</p>

Exame	Resultado
tentativa terapêutica com bicarbonato de sódio <ul style="list-style-type: none"> Deve-se administrar 1 a 2 mmol/kg (ou mEq/kg) intravenoso (IV) em bolus rápido assim que o prolongamento do QRS for confirmado. Se o QRS estreitar-se após a dose em bolus de bicarbonato de sódio, deve-se conectar um monitor cardíaco e iniciar infusão de bicarbonato. O ECG deve ser repetido a cada hora em busca de qualquer prolongamento do QRS >100 ms. Deve-se repetir a administração de doses em bolus de bicarbonato de sódio para manter o QRS a 100 ms ou menos, contanto que o pH não esteja superior a 7.55. Se o QRS não se estreitar após essa dose em bolus, a presença de um bloqueador dos canais de sódio será improvável e o prolongamento do QRS provavelmente tem causas não toxicológicas, pois o bloqueio dos canais de sódio é a única explicação toxicológica para o prolongamento do QRS. 	estreitamento do QRS
gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Qualquer acidose é prejudicial, pois aumenta a cardiotoxicidade. Estudos clínicos e experimentais demonstram que a alcalinização e a aplicação de sódio (com bicarbonato de sódio ou solução salina hipertônica, com ou sem hiperventilação) são eficazes para melhorar anormalidades eletrocardiográficas, nível de consciência e hipotensão.^[15] O pH do paciente deve ser mantido entre 7.45 e 7.55. 	acidose metabólica

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
concentrações séricas de ADT <ul style="list-style-type: none"> Concentrações séricas >0 nanograma/mL confirmam a presença de um ADT. Embora o exame possa confirmar a ingestão, ele não é solicitado rotineiramente porque os resultados falso-positivos são comuns e o teste tem menos valor prognóstico que o ECG. Níveis >1000 nanogramas/mL estão associados à toxicidade cardiovascular. O exame pode confirmar a suspeita clínica, mas os resultados raramente ficam prontos em um período que seja clinicamente útil. 	presença de ADT
concentrações de paracetamol sérico <ul style="list-style-type: none"> A superdosagem por polimedicação é comum. Em pacientes incapazes de detalhar claramente o que foi ingerido, é importante verificar se há coingestão. 	podem mostrar a presença de coingestão
concentrações de salicilato sérico <ul style="list-style-type: none"> A superdosagem por polimedicação é comum. Em pacientes incapazes de detalhar claramente o que foi ingerido, é importante verificar se há coingestão. 	podem mostrar a presença de coingestão
exame de urina para detecção de drogas <ul style="list-style-type: none"> Rastreamentos de ADT na urina ficam prontos mais rapidamente, mas sua utilidade clínica é limitada no manejo de uma superdosagem. Entretanto, eles poderão auxiliar quando houver forte suspeita de uma coingestão importante. 	presença de ADT; pode mostrar a presença de coingestão

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Superdosagem de bloqueadores dos canais de sódio	<ul style="list-style-type: none"> A história de superdosagem para cometer suicídio é, muitas vezes, a mesma. História de uso de bloqueadores de canais de sódio: por exemplo, a classe de antiarrítmicos 1a (quinidina, procainamida, disopiramida), a classe de antiarrítmicos 1c (flecainida, propafenona), lítio e anestésicos locais. O grau de toxicidade costuma ser a única pista para o diagnóstico de superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT), pois esses pacientes tendem a ser mais gravemente doentes e a piorar mais rapidamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum teste diagnóstico específico. Muitas vezes é difícil diferenciar entre esses bloqueadores de canais de sódio. A resposta ao bicarbonato de sódio também pode ser semelhante. Eles podem produzir eletrocardiogramas (ECGs) diagnósticos que parecem comparáveis.
Condições que causam o desvio do eixo para a direita no ECG	<ul style="list-style-type: none"> Com broncoespasmo ou grande embolia pulmonar, sem sinais anticolinérgicos presentes. Cardiopatias estruturais também não estão associadas com sinais anticolinérgicos. 	<ul style="list-style-type: none"> No caso de broncoespasmo ou grande embolia pulmonar, taquicardia sinusal deve estar presente, mas não o prolongamento do QRS. Crianças saudáveis também podem apresentar esforços persistentes do ventrículo direito, que produzem uma mudança de eixo semelhante, sem alargamento do QRS. Considere outros parâmetros clínicos para diferenciar estes diagnósticos. Nestas condições, os pacientes não respondem à terapêutica com bicarbonato de sódio.

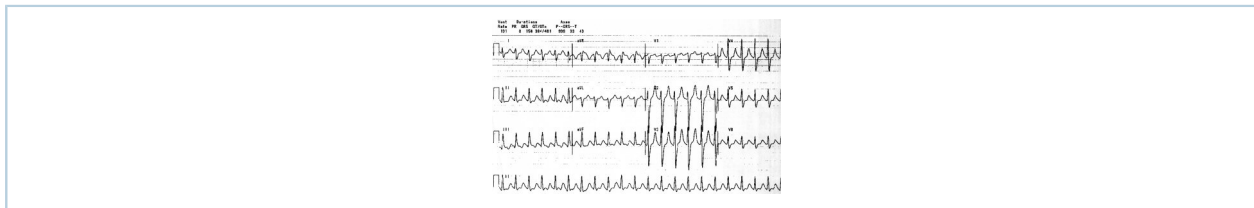
Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Superdosagem anticolinérgica	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas produzidos por todos os agentes anticolinérgicos são semelhantes. Exemplos incluem atropina e anti-histamínicos (por exemplo, difenidramina), antipsicóticos e antiespasmódicos. Mais uma vez, um paciente gravemente doente e piorando rapidamente pode ser a única pista de que um ADT está envolvido. 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum teste diagnóstico específico. Assim como a diferenciação entre os bloqueadores dos canais de sódio, a diferenciação entre anticolinérgicos potenciais torna-se difícil.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento da superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) é fornecer cuidados de suporte respiratório e cardiovascular até que o medicamento absorvido possa ser totalmente metabolizado e eliminado. O manejo de arritmias envolve correção da acidose, da hipóxia e do desequilíbrio eletrolítico. Em geral, medicamentos antiarrítmicos devem ser evitados.

ABC

O paciente deve ser estabilizado rapidamente. É necessário avaliar as vias aéreas, a respiração e a circulação; obter acesso intravenoso (IV); conectar um monitor cardíaco; e obter um eletrocardiograma (ECG) para procurar prolongamento do QRS.



Alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG)

Do acervo de R.S. Hoffman; usado com permissão

Na suspeita ou confirmação da superdosagem de ADT e QRS >100 ms, doses em bolus de bicarbonato de sódio devem ser administradas para estreitar o QRS para <100 ms, contanto que o pH sanguíneo não esteja superior a 7.55.

Internação

Os pacientes que estão assintomáticos por 6 ou mais horas após a ingestão acidental de uma dose de ADT que não é potencialmente tóxica podem ser monitorados em casa. Todos os outros pacientes devem ser internados.^[20]

Após a estabilização inicial, os pacientes que apresentam sinais de toxicidade significativa (por exemplo, hipotensão, taquicardia de complexo largo e sinais anticolinérgicos) devem ser admitidos na unidade de terapia intensiva.

Pacientes com risco de desenvolver complicações maiores estão suscetíveis a apresentar uma ou mais das seguintes características, no momento da avaliação:^{[21] [22]}

- Frequência cardíaca de 120 ou superior
- Escala de coma de Glasgow <14
- Duração do QRS >100 ms
- Arritmias cardíacas ou defeitos de condução
- Convulsões
- Frequência respiratória <8 respirações/minuto
- Pressão arterial sistólica <90 mmHg.

Um QRS alargado costuma ser considerado um bom preditor de complicações posteriores,^[23] embora um estudo tenha sugerido que a ocorrência de coma pode ser um melhor preditor dessas complicações.^[24]

Pacientes que recuperam seu estado mental normal rapidamente e cujo ECG mostra taquicardia sinusal sem alargamento do QRS devem ser submetidos a avaliação psiquiátrica e receber alta após descontaminação gastrointestinal e observação mínima de 6 horas.[25]

Descontaminação gástrica e procedimentos extracorpóreos

Para uma superdosagem em estágio precoce (<2 horas após a ingestão), a descontaminação gastrointestinal deve ser considerada por meio da administração de carvão ativado, desde que as vias aéreas possam ser protegidas.[26] Não há nenhum benefício claro em doses repetidas de carvão ativado, mas esse procedimento pode ser considerado caso tenha sido ingerida uma preparação de liberação lenta.

Estudos clínicos não demonstraram qualquer efeito significativo no desfecho utilizando lavagem orogástrica, e há um risco de que ocorra maior absorção do conteúdo do comprimido a partir do intestino delgado. Além disso, a lavagem orogástrica pode agravar a taquicardia e a hipóxia; portanto, seu uso rotineiro não é recomendado. É pouco provável que procedimentos extracorpóreos (como hemoperfusão, hemofiltração e hemodiálise) sejam benéficos em decorrência do grande volume de distribuição e da alta capacidade de ligação proteica dos ADTs.[26]

Papel do bicarbonato de sódio no manejo de alterações do ECG e acidose

A alcalinização do sistema e a carga de sódio fornecida pelo bicarbonato de sódio hipertônico melhoram a cardiotoxicidade.

Deve-se administrar bicarbonato de sódio em bolus, seguido por uma infusão contínua, para estreitar o QRS para <100 ms, objetivando um pH de 7.5 e não superior a 7.55. Não há evidências que justifiquem a administração profilática de bicarbonato de sódio na ausência de cardiotoxicidade ou de acidose metabólica.

As doses em bolus de bicarbonato de sódio hipertônico servem-se a 3 finalidades no tratamento de superdosagens de ADT:

- Fornecer substrato de sódio suficiente para permitir maior entrada de sódio nas células miocárdicas, apesar do bloqueio dos canais de sódio. O resultado é um QRS estreito e um melhor débito cardíaco.
- Alcalinizar o sangue, o que diminui a afinidade do ADT ao canal de sódio.
- Esta alcalinização proporciona uma proteção que ajuda a evitar ou a limitar a acidose que pode seguir uma convulsão ou hipoperfusão. A acidose exacerba a cardiotoxicidade, por reforçar a ligação do ADT com os canais de sódio.

O risco desta terapia é tornar o paciente muito alcalêmico (pH >7.55), mas os benefícios geralmente superam este risco. Juntos, o sódio e o bicarbonato parecem agir sinergicamente para potencializar seus efeitos individuais.[27]

Uma vez que bolus rápidos de bicarbonato de sódio colaboram para o estreitamento do complexo QRS, o paciente deve ser submetido a uma infusão de bicarbonato. Esta infusão não fornecerá sódio suficiente para atingir um estreitamento do QRS nem aumentará a eliminação renal do ADT. No entanto, ela alcaliniza o soro e age como tampão para evitar o surgimento de qualquer acidose, como aquela que pode ocorrer após uma convulsão. O pH do paciente deve ser mantido dentro da faixa de 7.45 a 7.55, sendo que o ideal é 7.5.

Em caso de superdosagem grave, a quantidade de bicarbonato de sódio necessária para manter um QRS adequado pode ser muito grande e causaria uma alcalemia intensa. Nesses casos, pode-se utilizar solução salina hipertônica (3%) sem bicarbonato ou deixar o paciente com leve hipercapnia para fornecer tampão ácido caso sejam necessárias mais doses em bolus de bicarbonato de sódio. Para pacientes que não tolerem o volume associado à terapia de bicarbonato de sódio, considerar um teste de hiperventilação.

Manejo da hipotensão

A hipotensão deve ser tratada com correção da hipóxia, fluidoterapia e bicarbonato intravenoso.

O uso de agentes inotrópicos e vasopressores de ação direta, como a noradrenalina, é controverso e só deve ser feito em consulta com um toxicologista clínico e um especialista em terapia intensiva. Seu uso pode causar hipoperfusão e maior acidose que agrava ainda mais a toxicidade da superdosagem de ADT porque aumenta a afinidade do ADT aos canais de sódio e aumenta o grau de bloqueio dos canais de sódio. O resultado são ritmos ventriculares com redução do débito cardíaco. Isso causa mais hipoperfusão e acidose.

Relatos de caso sugerem que o tratamento da hipotensão refratária usando altas doses de glucagon intravenoso foi bem-sucedido. O glucagon tem efeitos inotrópicos e cronotrópicos sobre o tecido miocárdico.[28] [29] Outros relatos sugerem o êxito do uso da vasopressina e da terlipressina (análogo da vasopressina) na hipotensão resistente à catecolamina.[30] [31]

A oxigenação por membrana de circulação extracorpórea também tem sido eficaz no tratamento da hipotensão arterial refratária.[32] [33]

Manejo das arritmias

As principais arritmias ocorrem, em geral, em associação com outras alterações do ECG ou na presença de outras complicações, como coma, hipotensão ou convulsões. No entanto, também podem ocorrer em pacientes com pequenas anormalidades eletrocardiográficas. As arritmias devem ser tratadas corrigindo-se a acidose, a hipóxia e as anormalidades eletrolíticas. Doses em bolus de bicarbonato de sódio podem ser eficazes no tratamento de arritmias cardíacas, mesmo na ausência de acidose metabólica; e essa deve ser a primeira linha de tratamento para todas as arritmias. Geralmente, medicamentos antiarrítmicos devem ser evitados, pois podem exacerbar as arritmias.[15]

- Taquiarritmias

Há relatos sobre o uso do sulfato de magnésio no tratamento de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular que não responderam a outras abordagens.[34] [35] Pode-se utilizar infusão de magnésio ou estimulação atrial rápida ("overdrive pacing") para tratar torsades de pointes. Os medicamentos antiarrítmicos da classe Ia (quinidina, disopiramida, procainamida) e Ic (flecainida, propafenona) não devem ser usados, pois apresentam os mesmos efeitos do bloqueio de sódio dos ADTs. Medicamentos da classe Ia também têm o potencial de aumentar o risco de torsades de pointes. Teoricamente, os antiarrítmicos da classe Ib (como lidocaína e fenitoína) têm menos efeitos sobre a contratilidade miocárdica; no entanto, as evidências do benefício clínico com lidocaína em estudos clínicos são limitadas.[36] Embora a fenitoína possa reduzir os defeitos de condução, ela também pode aumentar a frequência e duração da taquicardia ventricular e, portanto, não é recomendada. Os antiarrítmicos da classe II (betabloqueadores) podem causar hipotensão e bradicardia grave, e têm sido associados com parada cardíaca. Seu uso deve ser limitado à abordagem de taquiarritmias ventriculares no contexto da

parada cardíaca, em que outros tratamentos foram ineficazes. Não existem estudos que respaldem o uso de antiarrítmicos da classe III (amiodarona) ou classe IV (bloqueadores de canais de cálcio).

- Bradiarritmias

O bicarbonato de sódio deve ser usado para tratar bradicardia ou bloqueio atrioventricular. Acredita-se que a atropina seja praticamente ineficaz, uma vez que problemas de condução atrioventricular (AV) induzidos por tricíclicos ocorrem geralmente de forma distal ao nó AV. O desenvolvimento do Mobitz tipo II ou bloqueio atrioventricular total pode exigir a inserção de um cateter de marca-passo temporário. Nessas circunstâncias, o isoproterenol pode ser usado provisoriamente até que a estimulação com marca-passo temporário seja estabelecida.

- Emulsão lipídica

Estudos em animais e relatos de caso sugerem que arritmias com risco de vida que não são corrigidas com bicarbonato de sódio podem responder à infusão de emulsão lipídica. A emulsão lipídica pode funcionar, fornecendo um compartimento intravascular de lipídios no qual medicamentos lipossolúveis podem ficar sequestrados, por aumentar a disponibilidade de ácidos graxos livres para o metabolismo cardíaco ou melhorando a função miocárdica pelo aumento de cálcio intracelular. Esta terapia tem sido utilizada para tratar arritmias potencialmente fatais causadas por medicamentos altamente lipossolúveis, e tem sido sugerida para manejar a cardiotoxicidade grave de ADT, embora a evidência de sua eficácia seja limitada.[37] [38] [39]

- Parada cardíaca

A parada cardíaca causada por ADTs deve ser tratada por meio de alcalinização sistêmica com bicarbonato de sódio e hiperventilação. Os esforços de ressuscitação cardíaca padrão devem ser implementados. As tentativas de reanimação devem prosseguir durante pelo menos 1 hora.

Manejo do coma e convulsões

Alterações do nível de consciência podem ocorrer rapidamente e o coma está fortemente associado ao risco de evoluir para outras complicações de toxicidade. O coma também costuma estar associado à depressão respiratória, exigindo intubação e suporte ventilatório. O flumazenil não deve ser administrado para reverter a toxicidade dos benzodiazepínicos nas superdosagens mistas, uma vez que isso pode precipitar convulsões. As convulsões geralmente ocorrem como uma complicação inicial e são improváveis mais de 12 horas após a ingestão. As convulsões são, em sua maioria, breves e autolimitadas. No entanto, mesmo as convulsões breves podem causar prolongamento do QRS e hipotensão, por exacerbarem os efeitos cardiotóxicos do ADT por meio do agravamento da acidose. Não há evidências que respaldem o uso de tratamento profilático para pacientes em risco de desenvolver convulsões. As convulsões não autolimitadas devem ser tratadas com benzodiazepínicos, seguidos por barbitúricos ou propofol, se necessário.[23] A fenitoína é contraindicada, pois não melhora as convulsões e pode agravar a toxicidade cardíaca.[40]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo

(resumo)

superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) suspeita ou confirmada

	1a	cuidados de suporte e monitoramento
■ com ingestão dentro de 2 horas	mais	descontaminação gastrointestinal
■ com QRS >100 ms ou potencial hidrogeniônico (pH) <7.45	mais	bicarbonato de sódio em bolus seguido por infusão
■ com arritmias	mais	bicarbonato de sódio associado a terapia antiarrítmica
■ com hipotensão	mais	fluidos intravenosos (IV) associados a bicarbonato de sódio
	adjunto	vasopressor ou glucagon ou oxigenação por membrana extracorpórea
■ com parada cardíaca	mais	hiperventilação associada a bicarbonato de sódio
■ com convulsões	mais	bicarbonato de sódio associado a benzodiazepínicos ou barbitúricos ou propofol

Opções de tratamento

Agudo

superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) suspeita ou confirmada

superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) suspeita ou confirmada

1a

cuidados de suporte e monitoramento

» O paciente deve ser estabilizado rapidamente. É necessário avaliar as vias aéreas, a respiração e a circulação; obter acesso intravenoso (IV); conectar um monitor cardíaco; e obter um eletrocardiograma (ECG) para procurar prolongamento do QRS.



Alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG)

*Do acervo de R.S. Hoffman;
usado com permissão*

» Hipóxia, acidose e anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas inicialmente.

■ com ingestão dentro de 2 horas

mais

descontaminação gastrointestinal

Opções primárias

» **carvão ativado:** 1 g/kg por via oral em dose única, repetir a cada 2-4 horas se necessário

» O objetivo é ligar qualquer medicamento livre no trato gastrointestinal com o carvão ativado antes que ocorra absorção.[26]

» Atenção às vias aéreas é fundamental para evitar aspiração. A aspiração pulmonar de carvão ativado pode apresentar risco de vida.

■ com QRS >100 ms ou potencial hidrogeniônico (pH) <7.45

mais

bicarbonato de sódio em bolus seguido por infusão

Opções primárias

» **bicarbonato de sódio:** 1-2 mEq/kg por via intravenosa

» Uma vez que bolus rápidos de bicarbonato de sódio colaboram para o estreitamento do complexo QRS, o paciente deve ser submetido a uma infusão de bicarbonato.

» Esta infusão não fornecerá sódio suficiente para atingir um estreitamento do QRS nem aumentará a eliminação renal do ADT. No

Agudo

■ com arritmias

mais

entanto, ela alcaliniza o soro e age como tampão para evitar o surgimento de qualquer acidose, como aquela que pode ocorrer após uma convulsão.

» Qualquer acidose é prejudicial em decorrência do aumento da afinidade dos ADTs aos canais de sódio em um ambiente acidótico. O pH do paciente deve ser mantido entre 7.45 e 7.55 (o ideal é 7.5). Duas abordagens que podem ser necessárias para evitar a alcalemia excessiva incluem administrar cloreto de sódio a 3% sem bicarbonato ou permitir um pequeno grau de hipercapnia permissiva na ventilação mecânica, de forma a permitir mais doses de bicarbonato em bolus.

bicarbonato de sódio associado a terapia antiarrítmica

Opções primárias

» **bicarbonato de sódio**: 1-2 mEq/kg por via intravenosa

Opções secundárias

» **sulfato de magnésio**: 2 g por via intravenosa inicialmente, seguidos por infusão de 3 mg/min

OU

» **lidocaína**: 100 mg por via intravenosa

OU

» **isoprenalina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções terciárias

» **emulsão lipídica intravenosa**: 1 mL/kg por via intravenosa inicialmente, seguido por infusão de 3 mL/kg/hora, máximo de 500 mL

» As principais arritmias ocorrem, em geral, em associação com outras alterações do ECG ou na presença de outras complicações, como coma, hipotensão ou convulsões. No entanto, também podem ocorrer em pacientes com pequenas anormalidades eletrocardiográficas.

» O bicarbonato de sódio pode ser eficaz para tratar taquiarritmias e bradiarritmias, mesmo na ausência de acidose metabólica. A incidência de arritmias ventriculares que requerem outro tratamento além da terapia com bicarbonato de

Agudo

sódio é muito baixa. Geralmente, medicamentos antiarrítmicos devem ser evitados, pois podem exacerbar as arritmias.

» Hipóxia, acidose e anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas inicialmente. Administre doses em bolus de bicarbonato de sódio hipertônico por via IV rápida, contanto que o pH arterial esteja <7.55 . Pode ser necessário repetir doses em bolus de bicarbonato de sódio, seguidas por uma infusão IV com o dobro dos requisitos de fluidos de manutenção. O objetivo é manter o pH arterial entre 7.45 e 7.55 (o ideal é 7.5) e a duração do QRS <100 ms.

» Considere o uso de sulfato de magnésio para taquiarritmias que persistem apesar da correção da acidose e da administração de bicarbonato de sódio. Pode-se utilizar infusão de magnésio ou estimulação atrial rápida ("overdrive pacing") para torsades de pointes. Há evidências clínicas limitadas sobre o benefício da lidocaína.[36]

» Para bradiarritmias significativas (como Mobitz tipo II ou bloqueio atrioventricular total) que não respondem ao tratamento com bicarbonato de sódio, considere o uso de isoproterenol (isoprenalina) como medida provisória até que a estimulação por marca-passo temporário esteja estabelecida. Para arritmias graves potencialmente fatais que sejam resistentes ao bicarbonato de sódio, considere o uso de emulsão lipídica IV.[37] [38] [39]

■ com hipotensão

mais

fluidos intravenosos (IV) associados a bicarbonato de sódio

Opções primárias

» **bicarbonato de sódio:** 1-2 mEq/kg por via intravenosa

» Intoxicação por ADT pode causar hipotensão arterial grave e refratária, como resultado da contratilidade miocárdica prejudicada, redução de débito cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica. O bicarbonato de sódio deve ser usado para reduzir a cardiotoxicidade.

» Hipotensão deve ser tratada inicialmente com administração IV de coloides/cristaloides.

» Doses em bolus de bicarbonato de sódio por via IV rápida podem corrigir a acidose e melhorar a contratilidade miocárdica.

» A duração do QRS deve ser mantida <100 ms e o pH arterial entre 7.45 e 7.55 (o ideal é 7.5).

Agudo

adjunto

» É provável que o monitoramento da pressão venosa central (PVC) seja necessário em pacientes cuja pressão arterial não responde a fluidos IV e ao bicarbonato de sódio.

vasopressor ou glucagon ou oxigenação por membrana extracorpórea

Opções primárias

» **noradrenalina**: 2-20 microgramas/min em infusão intravenosa

OU

» **fenilefrina**: 100-180 microgramas/min em infusão intravenosa

Opções secundárias

» **glucagon**: 10 mg por via intravenosa

OU

» **terlipressina**: 1-2 mg por via intravenosa

» Agentes vasopressores, como noradrenalina ou fenilefrina, só devem ser iniciados em discussão com um toxicologista clínico e um especialista em terapia intensiva.

» Altas doses de glucagon ou terlipressina podem ser consideradas, embora as evidências clínicas sejam limitadas.[28] [29] [30] [31]

» A oxigenação por membrana extracorpórea pode ser considerada para tratar casos graves de hipotensão refratária.[32] [33]

■ com parada cardíaca

mais

hiperventilação associada a bicarbonato de sódio

Opções primárias

» **hiperventilação**

-e-

» **bicarbonato de sódio**: 1-2 mEq/kg por via intravenosa

» A parada cardíaca causada por ADTs deve ser tratada por meio de alcalinização sistêmica com bicarbonato de sódio e hiperventilação.

» Os esforços de ressuscitação cardíaca padrão devem ser implementados. As tentativas de reanimação devem prosseguir durante pelo menos 1 hora.

Agudo

■ com convulsões

mais

bicarbonato de sódio associado a benzodiazepínicos ou barbitúricos ou propofol

Opções primárias

» **bicarbonato de sódio**: 1-2 mEq/kg por via intravenosa

Opções secundárias

» **diazepam**: 10-20 mg por via intravenosa

OU

» **lorazepam**: 4 mg por via intravenosa

Opções terciárias

» **fenobarbital**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **propofol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» As convulsões são, em sua maioria, breves e autolimitadas. Mesmo as convulsões breves podem causar agravamento da acidose e cardiotoxicidade. Hipóxia, acidose e anormalidades eletrolíticas devem ser corrigidas inicialmente. Administrar doses em bolus de bicarbonato de sódio hipertônico por via IV rápida, contanto que o pH arterial seja <7.55. Pode ser necessário repetir doses em bolus de bicarbonato de sódio, seguidas por uma infusão IV com o dobro dos requisitos de fluidos de manutenção. O objetivo é manter o pH arterial entre 7.45 e 7.55 (o ideal é 7.5) e a duração do QRS <100 ms.^[23]

» Convulsões persistentes devem ser tratadas com benzodiazepínicos, como diazepam ou lorazepam. A administração de benzodiazepínicos pode causar mais rebaixamento do nível de consciência e depressão respiratória.

» Considerar o uso de barbitúricos ou propofol se as convulsões não forem controladas com benzodiazepínicos.

» A fenitoína é contraindicada, pois não melhora as convulsões e pode agravar a toxicidade cardíaca.^[40]

Novidades

Fragmentos de anticorpos do antidepressivo tricíclico (ADT)

Esta pesquisa está analisando o uso de fragmentos de anticorpos (Fab) para ligar ADTs, assim como os fragmentos de anticorpos da digoxina são usados para superdosagem de digoxina.[41] Atualmente, estão sendo realizadas pesquisas com animais, com resultados não significativos.[42] Ainda não há aprovação. Os trabalhos continuarão a ser realizados em modelos animais, na tentativa de melhorar a eficácia.

Recomendações

Monitoramento

Estando o paciente clinicamente estabilizado, ele deve passar por avaliação psiquiátrica no hospital para monitorar o perigo para si mesmo, analisar as motivações da superdosagem e avaliar os sintomas psiquiátricos. Deve-se escolher um plano de ação e um tratamento, incluindo as opções de medicamentos. Pode ser necessário acompanhamento psiquiátrico ambulatorial.

Instruções ao paciente

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
arritmia cardíaca	curto prazo	alta
<p>A incidência de arritmias ventriculares que requerem outro tratamento além da terapia com bicarbonato de sódio é muito baixa.</p> <p>Na maioria dos casos, medicamentos antiarrítmicos devem ser evitados e outros sintomas devem ser corrigidos (como hipotensão, hipóxia, hipocalcemia e acidose) de forma prioritária. Bicarbonato de sódio é o tratamento de primeira escolha. Se forem utilizados antiarrítmicos, deve-se evitar os medicamentos das classes IA, IC, II e III, que podem aumentar a cardiotoxicidade e alongar o intervalo QT.[9]</p>		
delirium	curto prazo	alta
<p>Após uma superdosagem aguda, os sinais vitais e os achados eletrocardiográficos podem remeter e o paciente permanece em um estado de delirium anticolinérgico residual. Isso tipicamente se manifesta por agitação, discurso confuso e desorientação com alucinações visuais e/ou táteis.</p> <p>Em geral, há remissão espontânea em 1 a 2 dias; no entanto, os benzodiazepínicos podem ser benéficos para pacientes com agitação intensa.</p>		
convulsão	curto prazo	média
<p>Em estudo retrospectivo de uma unidade de terapia intensiva, 6.2% dos pacientes tiveram convulsões.[9]</p> <p>Muitas vezes, as convulsões são autolimitadas, de forma que o tratamento é desnecessário. A correção da hipóxia e da acidose é vital.</p> <p>Se as convulsões persistirem e for necessário tratamento, os benzodiazepínicos são o tratamento de primeira escolha, seguidos por barbitúricos ou propofol, se necessário. A fenitoína é contraindicada, pois não melhora as convulsões e pode agravar a toxicidade cardíaca.[9] [40]</p>		
coma	curto prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Dos pacientes que morrem de superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT), 52% apresentam coma.[9] Um estudo retrospectivo constatou que 17% das superdosagens de ADT resultam em coma.[9]</p> <p>Alterações do nível de consciência podem ocorrer rapidamente e o coma está fortemente associado ao risco de evoluir para complicações de toxicidade. O coma também costuma estar associado à depressão respiratória, exigindo intubação e suporte ventilatório. O flumazenil não deve ser administrado para reverter a toxicidade dos benzodiazepínicos nas superdosagens mistas, uma vez que isso pode precipitar convulsões.</p>		
parada cardíaca	curto prazo	baixa
<p>Após a ingestão inicial, os efeitos sobre o miocárdio podem causar antagonismo potente no receptor alfa-1 e hipotensão profunda. Aliado a uma taquicardia de complexo largo, na ausência de medidas de suporte, ocorre rapidamente colapso cardiovascular.[9]</p> <p>A parada cardíaca causada por ADTs deve ser tratada por meio de alcalinização sistêmica com bicarbonato de sódio e hiperventilação. Os esforços de ressuscitação cardíaca padrão devem ser implementados. As tentativas de reanimação devem prosseguir durante pelo menos 1 hora.</p>		

Prognóstico

O desfecho depende do grau de superdosagem e das comorbidades do paciente. A morte decorre de parada cardíaca precoce ou de hipotensão refratária tardia. Pessoas jovens e saudáveis com superdosagem leve ou moderada tendem a responder muito bem quando a terapia é agressiva. A mortalidade em pessoas saudáveis com superdosagens graves também é normalmente baixa se tratada corretamente, embora alguns pacientes possam sucumbir à superdosagem apesar da terapia adequada. Idosos e pessoas que apresentam comorbidades que afetam sua condição cardiovascular muitas vezes apresentam maior morbidade e mortalidade, mesmo com superdosagem moderada. Espera-se que pacientes que não apresentam sinais significativos de superdosagem de antidepressivo tricíclico (ADT) por, pelo menos, 6 horas após a chegada respondam bem.[9]

Diretrizes de tratamento

Europa

Paediatric advanced life support

Publicado por: Resuscitation Council (UK)

Última publicação em:
2015

Adult advanced life support

Publicado por: Resuscitation Council (UK)

Última publicação em:
2015

European Resuscitation Council guidelines for resuscitation, 2015

Publicado por: European Resuscitation Council

Última publicação em:
2015

Guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose

Publicado por: Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet)

Última publicação em:
2011

Artigos principais

- Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. BMJ. 1995;310:221-224. [Texto completo](#)
- Neimann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, et al. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. Am J Cardiol. 1986;57:1154-1159.
- Body R, Bartram T, Azam F, et al. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. Emerg Med J. 2011;28:347-368.

Referências

1. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose of antidepressants. BMJ. 1995;310:221-224. [Texto completo](#)
2. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. QJM. 2003;96:369-374. [Texto completo](#)
3. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, et al. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. Lancet. 1994;343:159-162.
4. Pacher P, Ungvari Z. Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. Med Hypotheses. 2001;57:469-471.
5. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila). 2006;44(6-7):803-932.
6. Shah R, Uren Z, Baker A, et al. Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database. Psychol Med. 2001;31:1203-1210.
7. Morgan OW, Griffiths C, Majeed A. Association between mortality from suicide in England and antidepressant prescribing: an ecological study. BMC Public Health 2004;4:63. [Texto completo](#)
8. Moller HJ, Henkel V; Health Evidence Network. What are the most effective diagnostic and therapeutic strategies for the management of depression in specialist care? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2005. [Texto completo](#)
9. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emerg Med J. 2001;18:236-241. [Texto completo](#)
10. Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. J Clin Psychiatry. 1998;59(suppl 15):42-48.
11. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-1120.

12. DeBattista C. Antidepressant drugs. In: Trevor AJ, Katzung B, Masters S, eds. Basic and clinical pharmacology. 11th ed. New York, NY: Lange, McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2009.
13. Grunebaum MF, Ellis SP, Li S, et al. Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1456-1462.
14. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47:343-352.
15. Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, et al. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev*. 2005;24:195-204.
16. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005;24:205-214.
17. Neimann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, et al. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 1986;57:1154-1159.
18. Boehnert M, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med*. 1985;313:474-479.
19. Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med*. 1980;9:588-590.
20. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:203-233.
21. Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med*. 1995;13:123-126.
22. Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991;29:31-43.
23. Body R, Bartram T, Azam F, et al. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J*. 2011;28:347-368.
24. Emerman CL, Connors AF Jr, Burma GM. Level of consciousness as a predictor of complications following tricyclic overdose. *Ann Emerg Med*. 1987;16:326-330.
25. Callahan M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. *Ann Emerg Med*. 1985;14:1-9.
26. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and fab antibody fragments. *Toxicol Rev*. 2005;24:187-194.
27. Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:387-394.

28. Sensky PR, Olczak SA. High-dose intravenous glucagon in severe tricyclic poisoning. *Postgrad Med J*. 1999;75:611-612. [Texto completo](#)
29. Sener EK, Gabe S, Henry JA. Response to glucagon in imipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33:51-53.
30. Zuidema X, Dünser MW, Wenzel V, et al. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. *Resuscitation*. 2007;72:319-323.
31. Barry JD, Durkovich DW, Williams SR. Vasopressin treatment for cyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med*. 2006;31:65-68.
32. Williams JM, Hollingshed MJ, Vasilakis A, et al. Extracorporeal circulation in the management of severe tricyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med*. 1994;12:456-458.
33. Goodwin DA, Lally KP, Null DM Jr. Extracorporeal membrane oxygenation support for cardiac dysfunction from tricyclic antidepressant overdose. *Crit Care Med*. 1993;21:625-627.
34. Knudsen K, Abrahamsson J. Magnesium sulphate in the treatment of ventricular fibrillation in amitriptyline poisoning. *Eur Heart J*. 1997;18:881-882. [Texto completo](#)
35. Citak A, Soysal DD, Uçsel R, et al. Efficacy of long duration resuscitation and magnesium sulphate treatment in amitriptyline poisoning. *Eur J Emerg Med*. 2002;9:63-66.
36. Foianini A, Wiegand TJ, Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity? *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:325-330.
37. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2009;16:815-824.
38. Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas*. 2011;23:123-141. [Texto completo](#)
39. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:1-27.
40. Callahan M, Schumaker H, Pentel P. Phenytoin prophylaxis of cardiotoxicity in experimental amitriptyline poisoning. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245:216-220.
41. Yalındağ-Oztürk N, Goto CS, Shepherd G, et al. A pilot pharmacokinetic study of tricyclic antidepressant ovine Fab for TCA poisoning in children. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:418-423.
42. Heard K, Dart RC, Bogdan G, et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44:275-281.

Imagens

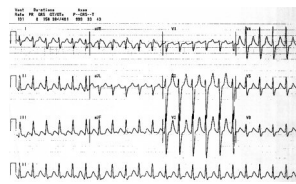


Figura 1: Alterações clássicas do eletrocardiograma (ECG)

Do acervo de R.S. Hoffman; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Alastair Newton, MB ChB, FCEM

Staff Specialist in Emergency Medicine
Emergency Department, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Queensland, Australia
DIVULGAÇÕES: AN declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Alastair Newton would like to gratefully acknowledge Dr Catherine Kelly and Dr Robert S. Hoffman, previous contributors to this monograph. CK and RSH declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Edward Boyer, MD

Lecturer Pediatrics
The Children's Hospital, Boston, MA
DIVULGAÇÕES: EB declares that he has no competing interests.

Ruben Thanacoody, MD, FRCP(Edin)

Consultant Physician and Clinical Toxicologist
National Poisons Information Service (Newcastle), Newcastle-upon-Tyne, UK
DIVULGAÇÕES: RT declares that he has no competing interests.

Laurie Prescott, MD, FRCP (Lond), FRCP (Edin), FFPM, FRSE

Emeritus Professor of Clinical Pharmacology
University of Edinburgh and Western General Hospital, Edinburgh, UK
DIVULGAÇÕES: LP declares that he has no competing interests.