

CAPÍTULO

7

INTOXICAÇÕES

7.1 - CONCEITO

Intoxicação é a ingestão ou absorção, acidental ou não, de medicamentos, drogas, xenobióticos, ou qualquer outro composto químico em doses nocivas ao organismo. De acordo com o Conselho Federal de Farmácia, cerca de 25 mil medicamentos são comercializados no Brasil. Medicamentos são uma das principais causas de intoxicação no mundo. Nos últimos 5 anos, o Brasil registrou quase 60 mil internações por intoxicação por medicamentos tarjados ou venda livre. No ano de 2010, foram registradas, 27.710. No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, são cerca de 600 casos por mês. Daí, a importância deste capítulo. O primeiro local que o paciente recorre é a farmácia e/ou drogaria. E para ajudar os pacientes, devemos estar capacitados para prestar os primeiros socorros antes de encaminhar o paciente ao pronto socorro ou hospital.

Alguns medicamentos OTCs e suplementos (carvão ativado, N-acetil-cisteína, bicarbonato de sódio, difenidramina, chlorella e cápsulas de alho) disponíveis em farmácias e/ou drogarias de todo o Brasil, a baixo custo, podem ser usados como antídotos para a maioria das intoxicações mais comuns: salicilatos, paracetamol, organofosforados e metais pesados. Em um caso de intoxicação, o fator tempo é essencial. Se a pessoa não tem carro,

ela terá que esperar o ônibus chegar para ir ao posto de saúde (tempo de espera número 1), tempo que o ônibus leva para chegar ao posto de saúde (tempo de espera número 2), e tempo para ser atendida no posto de saúde (tempo de espera número 3). Se uma pessoa está intoxicada, esta PASSAGEM DO TEMPO É CRUCIAL e pode SER FATAL. Se um atendimento prévio é feito numa farmácia, o paciente GANHARÁ TEMPO para chegar ao posto de saúde ou ao hospital. Nos 700 municípios brasileiros onde não há médicos, o farmacêutico é o profissional mais adequado para agir e evitar uma tragédia. Ao administrar um dos antídotos acima, ele dará tempo ao paciente para chegar a um grande centro e ser tratado da forma mais adequada possível.

7.2 - PREVENIR A ABSORÇÃO DO MEDICAMENTO

7.2.1 - CARVÃO ATIVADO – o anti-veneno de mais ampla utilização.

Como mencionado anteriormente, a vantagem de iniciar o tratamento anti-envenenamento, na farmácia, é o ganho de tempo. Uma pessoa que está envenenada (seja por excesso de medicamento, comida estragada

ou metal pesado) tem que esperar na fila do posto de saúde. Medicamentos simples existentes nas farmácias e/ou drogarias são o suficiente para que o paciente ganhe tempo e não tenha uma piora dos sintomas (ou venha a falecer), por causa do tempo na fila de espera no posto de saúde ou hospital.

Antes de encaminhar o paciente para o pronto socorro ou hospital mais próximo, a melhor estratégia é prevenir a absorção do medicamento pelo estômago e intestino. Para isto devemos usar um adsorvente que é o carvão ativado (que não possui efeitos colaterais). A empresa Herbarium produz um carvão ativado que é vendido nas farmácias e drogarias para gases intestinais. Este é útil como antídoto. O ideal é misturá-lo com sorbitol que, através de efeito laxante, facilita o esvaziamento intestinal. O carvão ativado adsorve substâncias tóxicas ou irritantes, inibindo a absorção destas pelo sistema gastrointestinal. A dose de carvão ativado irá variar entre 50 gramas a 100 gramas (adulto) e 1 grama por quilograma de peso para crianças. (Boldy et al., 1986; Eddleston et al., 2008; Neuvonen & Olkkola, 1988). O carvão vegetal da Herbarium® contém 45 cápsulas de 250mg cada. Uma caixa irá conter pouco mais de 11 gramas. Para uma intoxicação é necessário o paciente tomar, pelo menos, 5 caixas de uma só vez. Doses repetitivas são úteis para melhorar a eliminação de certos medicamentos (por exemplo, teofilina, carbamazepina, fenobarbital, aspirina, compostos de liberação prolongada) e medicamentos que adiam o esvaziamento intestinal como os opióides/opiáceos (morfina, codeína, dextrometorfano, loperamida, etc...). **O carvão ativado não é eficaz para cianeto, ácidos minerais, álcalis cáusticos, solventes orgânicos, ferro, etanol, envenenamento por metanol, lítio (Lee et al., 2014).**

7.3 - INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

Salicilatos são, frequentemente, utilizados devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas, anti-inflamatórias e

anti-plaquetárias. Envenenamento agudo por salicilatos resulta em altas taxas de morbidade e mortalidade (Chin et al., 2007).

Vários medicamentos, no mercado, possuem salicilatos em sua composição, dentre eles podemos citar Aspirina®, Melhoral®, AAS®, Neosaldina®, Coristina® (ácido acetilsalicílico). Os medicamentos naturais como Pasalix®, Galenogal exilir®, Calman®, Serenus®, Floriny®, Passiflorine®, Passaneuro®, Sonotabs®, e outros, possuem em sua formulação extrato de *Salix alba* (salgueiro branco) que, por sua vez, contém salicilatos (Pobtocka-Olech et al., 2007). O Óleo essencial de Wintergreen contém salicilato de metila (cada 5ml contém 7 gramas de ácido salicílico). A ingestão excessiva destas substâncias leva à uma intoxicação que pode ser fatal (10 a 30 g para adultos e apenas 3 g para crianças) (Chin et al., 2007; Millar et al., 1961). Todos os medicamentos que contém salicilatos são contraindicados para quem tem problemas de gastrite, úlceras e pacientes com dengue.

7.3.1 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE SALICILATO

O salicilato é rapidamente absorvido e o pico de concentração plasmática ocorre geralmente dentro de uma hora. Com a overdose este pico fica prolongado no período de 6-35 horas. A concentração plasmática deve ser medida 4 horas após a ingestão e, a cada 2 horas, até que esta concentração esteja, com certeza, caindo. A maioria dos pacientes apresenta sinais de intoxicação quando os níveis plasmáticos excedem 40 a 50 mg / dL (2,9-3,6 mmol / L) (Williams et al., 2011).

7.3.2 - CONSEQUÊNCIAS DA OVERDOSE DE SALICILATOS

a) A inibição da ciclo-oxigenase resulta na diminuição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina, e tromboxanos;

b) Estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora na medula causa náusea e vômitos;

c) Toxicidade direta de determinados salicilatos no sistema nervoso central, edema cerebral, e neuroglicopenia;

d) Ativação do centro respiratório da medula resulta em taquipneia, hiperventilação, alcalose respiratória;

e) Fosforilação oxidativa desacoplada nas mitocôndrias gera calor, e pode aumentar a temperatura corporal;

f) A interferência com o metabolismo celular conduz a uma acidose metabólica (Chyka et al., 2007; Srivali et al., 2014; Thurston et al., 1970).

7.3.3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

Os primeiros sintomas de toxicidade por aspirina incluem zumbido no ouvido (chamado de tinido ou tinnitus), febre, vertigem, náuseas, hiperventilação, vômitos, diarreia (Chyka et al., 2007).

Intoxicação mais grave pode causar alterações do estado mental, coma, edema pulmonar não-cardíaco e morte (Chyka et al., 2007).

7.3.4 - ANORMALIDADES METABÓLICAS

Há uma mistura de alcalose respiratória e acidose metabólica. O salicilato estimula o centro respiratório diretamente, ocorrendo queda inicial na PCO₂ e alcalose respiratória. Uma acidose metabólica ocorre devido ao acúmulo de ácidos orgânicos, incluindo ácido láctico e cetoácidos. Acidose metabólica aumenta a concentração plasmática de salicilato protonado. Isto agrava a toxicidade, pois permite a fácil difusão do fármaco através das membranas celulares. Dependendo do grau de gravidade, o pH arterial é variável.

7.3.5 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR SALICILATOS

O carvão ativado (associado a um laxante) é o antídoto recomendado (Curtis et al., 1984; Danel et al., 1988)

Alcalinização do plasma sanguíneo é outra alternativa. Dependendo da dose que foi ingerida, o tratamento de emergência na farmácia é a ingestão de bicarbonato de sódio, via oral, pelo paciente e, em seguida, encaminhar o mesmo para o Posto de Saúde ou Centro de Intoxicação (Prescott et al., 1982). Uma dose de 4 gramas de bicarbonato de sódio (via oral), 3 vezes ao dia para paciente adulto (Cohen et al., 2013).

Tratamento oral de bicarbonato de sódio também é usado para reduzir cristalização de ácido úrico, sendo uma medicação adjuvante no tratamento de gota. A dose para o adulto é de 650mg a 1000mg, 3 a 4 vezes, ao dia ou duas colheres de chá, 3 a 4 vezes ao dia (Ngo & Dean, 2007). Pacientes com hipertensão mal controlada devem ter uso restrito desta metodologia (Ngo & Dean, 2007).

A ingestão de bicarbonato de sódio, elevará o pH sanguíneo do paciente que, por sua vez, ganhará tempo até ser atendido no posto de saúde ou hospital. O bicarbonato deve ser administrado em primeiro lugar e, cerca de 15 a 20 minutos depois, o carvão ativado.

7.4 - INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL (ou ACETAMINOFENO)

Paracetamol foi responsável, em 2005, por mais de 70.000 visitas em centros de toxicologia, e por 300 mortes nos Estados Unidos. No Brasil, não há dados sólidos sobre intoxicações por paracetamol. A Sociedade Brasileira de Hepatologia está iniciando um estudo em oito centros de referência para doenças do fígado e

em uma unidade básica de saúde para medir sua ocorrência. A intoxicação do paracetamol ocorre por causa da facilidade de ser obtido e preço baixo. É encontrado em farmácias e/ou drogarias de qualquer cidade do mundo. Muitas vezes em comércios não especializados como supermercados, mercearias e bares. É este uso indiscriminado que pode levar à toxicidade (que é subestimada) e ocorre quando as doses são repetidas. Isto é feito por um paciente que está tentando eliminar alguma dor insuportável (principalmente dor de dente). A maior possibilidade de toxicidade ocorre com ingestões individuais maiores do que 200 mg / kg ou aquelas superiores a 10 g ao longo de um período de 24 horas. Na prática, todos os pacientes que ingerem doses superiores a 350 mg / kg desenvolvem toxicidade hepática grave se não forem tratados adequadamente (Dart et al., 2006).

7.4.1 - FATORES QUE INFLUENCIAM A TOXICIDADE:

A quantidade ingerida será o fator principal que influencia a toxicidade. Outro fator é o uso crônico de álcool e de alguns medicamentos (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, isoniazida, rifampicina), que induzem uma atividade excessiva do citocromo P450. O uso crônico de álcool e desnutrição pode levar à depleção dos estoques de glutathione. Ingestão aguda de álcool não é um fator de risco para hepatotoxicidade e pode até ser protetor, competindo com paracetamol para CYP2E1 (Prescott, 2000).

7.4.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA TOXICIDADE POR PARACETAMOL

EFEITOS ADVERSOS DAS DOSES TERAPÊUTICAS DE PARACETAMOL:

Em doses terapêuticas, paracetamol é bem tolerado; entretanto, efeitos adversos incluem:

- (a) Erupção cutânea e febre;
- (b) Discrasias sanguíneas (raro);
- (c) Necrose tubular renal e falência renal;
- (d) Coma hipoglicêmico.

Overdose pode levar a hepatotoxicidade, resultando em necrose hepática centrilobular.

EFEITOS ADVERSOS DA OVERDOSE DE PARACETAMOL:

Fase I (0,5 a 24 horas)

Ausência de sintomas;

Fase II (24 a 72 horas)

Elevações subclínicas de transaminases hepáticas (ASAT, ALAT)

Dor no quadrante superior direito, que se apresenta macio e com o fígado aumentado. Elevações de tempo de protrombina (PT), bilirrubina total, oligúria e anormalidades da função renal pode tornar-se evidente.

Fase III (72 a 96 horas)

Icterícia, confusão (encefalopatia hepática), elevação acentuada das enzimas hepáticas, hiperamonemia, e hipoglicemia diátese hemorrágica, acidose láctica, insuficiência renal de 25%, morte.

Fase IV (4 dias a 2 semanas)

Fase de recuperação que, geralmente, começa no dia 4 e se completa por 7 dias após overdose (James et al., 2003; Mitchell et al., 1973).

- O risco de toxicidade é previsto pela relação entre o tempo de ingestão, e a concentração de paracetamol no plasma.

- As concentrações séricas máximas alcançadas no prazo de 4 horas após o uso de formulações que possuem liberação imediata do paracetamol.

- A toxicidade pode ser adiada com preparações de liberação lenta do paracetamol ou formulações que associam o paracetamol com medicamentos que retardam o esvaziamento gástrico (por exemplo, opiáceos,

anticolinérgicos) que são ingeridas juntamente com o paracetamol. Por exemplo uma formulação contendo: paracetamol + hidrocodona. A hidrocodona é um opióide. E todo opióide/opiáceo retarda o esvaziamento gástrico. Por este motivo, deve ser dosado o nível plasmático do paracetamol após 4 horas de ingestão (Bessems & Vermeulen, 2001; Jackson et al., 1984; Daly et al., 2008).

7.4.3 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR PARACETAMOL

O que pode ser feito de imediato na farmácia e/ou drogaria?

Administrar carvão ativado ou N-acetilcisteína ou metionina.

7.4.3.1- Carvão ativado:

Carvão ativado deve ser administrado dentro de quatro horas após a ingestão de paracetamol. Ele pode reduzir a absorção de paracetamol entre 50% a 90%. É administrado em uma dose única oral de 1,5 grama por quilograma de peso.

O carvão ativado inibe a absorção da N-acetilcisteína ou de metionina por via oral.

7.4.3.2 - N-Acetilcisteína (NAC):

N-acetilcisteína ou NAC é geralmente administrada por via oral com uma dose de 140 mg / kg e 17 doses subsequentes de 70 mg / kg de quatro em quatro horas. Neste tipo de intoxicação é importante começar a administrar NAC dentro de 8-10 horas após a overdose, para garantir a eficácia da desintoxicação (Zimet, 1988). Depois de 8 horas de ingestão do paracetamol, a eficácia do NAC diminui progressivamente. A hepato-toxicidade é mediada pelo metabolito reativo N-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI) (Moyer et al., 2011). Mecanismo de ação do NAC: é um precursor da glutatona e limita a formação e acumulação de NAPQI. Além disto, NAC tem efeitos anti-

inflamatórios e antioxidantes poderosos (Zimet, 1988).

Ao administrar o carvão ativado ou o NAC, o farmacêutico deve chamar uma ambulância ou, se possível, ele mesmo levar o paciente ao hospital mais próximo com a descrição do procedimento realizado.

A dose oral típica de NAC, como um agente mucolítico e para a maioria das outras indicações clínicas é de 200mg (três vezes ao dia) a 500mg (três vezes ao dia). Em pacientes com câncer ou doenças do coração a dose terapêutica é mais elevada, geralmente no intervalo de 2-4 gramas por dia (Zimet, 1988).

Em caso de ingestão excessiva de paracetamol, usar carvão ativado até 4 horas após a ingestão da overdose. A N-acetilcisteína deve ser usada após as 4 horas de ingestão. Nunca devem ser usados no mesmo horário, pois o carvão ativado irá impedir a absorção da N-acetilcisteína. Na falta de carvão ativado na farmácia, usar a N-acetilcisteína ou metionina conforme descrito acima. A N-acetilcisteína é um OTC que se encontra à venda na maioria das farmácias e/ou drogarias.

Intoxicação por salbutamol:

A N-acetilcisteína também pode ser usada para intoxicação com salbutamol (Danenberg, 1997). Neste caso, somente por via oral em pacientes com asma. Via intravenosa pode causar morte neste tipo de indivíduo (Appelboam et al., 2002; Elms et al., 2011).

Se o paciente for internado no hospital: no final da infusão de NAC, uma amostra de sangue deve ser colhida para determinação do índice internacional normalizado (ou INR), creatinina plasmática e ALAT. Se qualquer um é anormal ou o paciente é sintomático, ainda é necessária a monitorização.

Pacientes assintomáticos, com índice internacional normalizado (ou INR), creatinina plasmática e ALAT normais, podem receber alta dos cuidados médicos. Se o vômito ou dor

abdominal voltarem a acontecer, eles devem ser aconselhados a voltar ao hospital.

7.4.3.3 - Metionina (via oral):

Administrar 2g a 5g de metionina oral a cada 4 horas, até um total de 10 gramas (Alsalmim & Fadel, 2003; Crome et al., 1976).

7.5 - INTOXICAÇÃO POR METOTREXATO

7.5.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Disartria - incapacidade de articular as palavras de maneira correta devido à dificuldade de usar ou controlar os músculos da boca, língua, laringe ou cordas vocais.

Hemiplegia - é a paralisia de metade sagital (esquerda ou direita) do corpo

7.5.2 - TRATAMENTO

Usar dextrometorfano (Trimedal Tosse® ou Xarope Vick 44E®) 1mg a 2 mg/kg, via oral. Dextrometorfano é um antagonista não-competitivo do receptor NMDA (N-metil-1-aspartato) (Drachtman et al., 2002).

7.6 - INTOXICAÇÃO POR METAIS PESADOS (mercúrio, cádmio, chumbo, bismuto, mercúrio, arsênico, germânio, polônio)

A ingestão de grandes quantidades de sais de metal pesado (mercúrio, bismuto, cádmio, chumbo, germânio, arsênico e polônio) por tentativa de suicídio ou acidentalmente, é potencialmente fatal.

Na África do Sul, existem fontes naturais de água mineral contaminadas com altíssimas concentrações de metais pesados que, quando ingeridas levam à morte. Uma técnica de

purificação destas fontes foi criada por Brady e colaboradores, utilizando *Saccharomyces cerevisiae*. Tais células têm alta capacidade para absorver metais pesados (Brady et al., 1994; Brady and Duncan, 1994).

Além disto, a ingestão de metal pesado, em níveis tóxicos, pode levar à insuficiência renal e ao aparecimento da Síndrome de Fanconi (Hruz et al., 2002; Hruz et al., 2002; Kaizu e Uriu, 1995; Erden et al., 2013) que é um distúrbio no qual os túbulos renais proximais dos rins não reabsorvem adequadamente eletrólitos e nutrientes (aminoácidos, vitaminas, minerais, eletrólitos, fosfato, ácido úrico, glicose e bicarbonato) que, em vez disto, saem na urina (Colson and DeBroe, 2005; Earle et al., 2004). Esta síndrome pode aparecer também com o uso de medicamentos antivirais (cidotovir, tenofovir), medicamento para tratamento de sobrecarga de ferro (deferasirox) e medicamentos com data de validade vencida (tetraciclina) (Grangé et al., 2010; Wei et al., 2011, Kapadia et al., 2013; Escuin Sancho et al., 1981; Frimpter et al., 1963; Kazory et al., 2007; Mathew and Knaus, 2006; Montoliu et al., 1981; Varavithya et al., 1971; Vittecoq et al., 1997).

7.6.2 - TRATAMENTO: USO DE COMPOSTOS QUELANTES:

Existem alguns medicamentos OTCs que funcionam como quelantes, sendo utilizados para remover metais pesados (chumbo, cádmio, arsênico, cobre, mercúrio, etc.) e, consequentemente, reduzir a intoxicação provocada por estes metais.

1) N-acetil-cisteína (NAC) contém aminoácido sulfurado e seu resíduo de enxofre serve para quelar metais pesados como mercúrio, chumbo, cádmio e arsênico (Martin et al., 1990; Ballatori et al., 1998; Henderson et al., 1985; Patrick, 2003; Flora & Pachauri, 2010). Usar metodologia descrita para intoxicação por paracetamol. Além disto, a N-acetilcisteína tem boa utilidade em psiquiatria para transtorno bipolar, esquizofrenia (Dean et al., 2011) e depressão (Smaga et al., 2012).

2) Outro OTC que funciona como quelante é a Clorela® ou Chlorela® (extrato da alga *Chlorella vulgaris*). É um estimulante natural do sistema imune (imunoestimulante) e tem uma elevada afinidade para metais pesados como cádmio, chumbo, cobre e mercúrio (a *Chlorella vulgaris* contém aminoácidos sulfurados que atuam como agentes quelantes naturais) (Sarma & Perez, 2008; Kim et al., 2009; Bajguz, 2011, Sears, 2013,).

3) Alho (*Allium sativum*)(Cha, 1987; Sears, 2013) e coentro (salsa chinesa) (Sears, 2013) ajudam na remoção de metais pesados.

INTOXICAÇÃO POR POLÔNIO (210):

Características clínicas de intoxicação por polônio (210):

Vômito inexplicável e, mais tarde, perda de cabelo e falência da medula óssea.

Tratamento (somente em hospitais):

Dimercaprol (com penicilamina como alternativa) é atualmente recomendado para envenenamento por Polônio (210). Modelos animais também indicam eficácia para 2,3,-dimercapto-1-propanesulfônico, ácido meso-dimercaptosuccínico ou N, N-dihidroxietil-etileno-diamina-N, N-bis-ditiocarbamato (Jefferson et al., 2009).

7.7 - INTOXICAÇÃO POR FUMAÇA DE INCÊNDIOS e CIANETO:

Com a queima de materiais (lã, nylon, poliuretano, seda, algodão, papel e PVC) durante um incêndio, dois tipos de gases são liberados: monóxido de carbono (CO) e cianeto de hidrogênio ou ácido cianídrico (HCN). Cianeto de hidrogênio é um produto de combustão gerado em um ambiente com altas temperaturas e baixo nível de oxigênio. Estatísticas nos EUA mostram que aproximadamente 80% das vítimas de incêndio morrem devido à inalação da fumaça tóxica Além disto, o cianeto é usado em mineração, controle de pragas, e indústria. Tem

sido, infelizmente, usado também como um agente para suicídio, homicídio e terrorismo. (Gasco et al., 2013).

Cuidado adicional (uso de máscaras, por exemplo) deve ser tomado por médicos legistas que venham a fazer exame de necropsia em pessoas mortas em incêndios ou cuja origem da morte não é conhecida (Fernando, 1992).

7.7.1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO ENVENENAMENTO POR CIANETO DE HIDROGÊNIO:

Respiração rápida, tontura, fraqueza, náusea/vômito, Irritação dos olhos, pele vermelha ou rosada, frequência cardíaca rápida, transpiração, perda de consciência, parada respiratória, parada cardíaca, convulsões, coma.

Baixas concentrações inaladas:

Desmaio, ansiedade, excitação, transpiração, vertigem, dor de cabeça, sonolência, taquipneia, dispneia, taquicardia.

Concentrações moderadas/altas:

Prostração, tremores arritmia cardíaca, convulsões, estupor, paralisia, coma respiratório, depressão, parada respiratória, parada cardíaca, colapso (Kulig & Ballantyne, 1993).

7.7.2 - TRATAMENTO PARA INTOXICAÇÃO POR CIANETO

7.7.2.1 - HIDROXICOBALAMINA:

O antídoto usado, nestes casos, é o cloridrato de hidroxocobalamina ou acetato de hidroxocobalamina que é uma pró-vitamina B12, com muito poucos efeitos colaterais. Em contato com o cianeto de hidrogênio (ou ácido cianídrico), ela se transforma em cianocobalamina, ou seja, vitamina B12 ativa (figura 1.7). ADULTOS: uma infusão intravenosa de 5 gramas (não é microgramas) (máximo 15 gramas); CRIANÇAS: 70 mg/kg (dose máxima de 5 gramas). Índice de sobrevivência alto: de 69 pacientes que inalaram cianeto, 50 sobreviveram (Borron et al, 2007). Nos Estados Unidos, o FDA

aprovou o Cianokit®. Este é o kit oficial para tratar vítimas de incêndio que inalaram muita fumaça ou que inalaram cianeto de hidrogênio de outras

origens (tentativa de homicídio, atos de terrorismo, etc...).

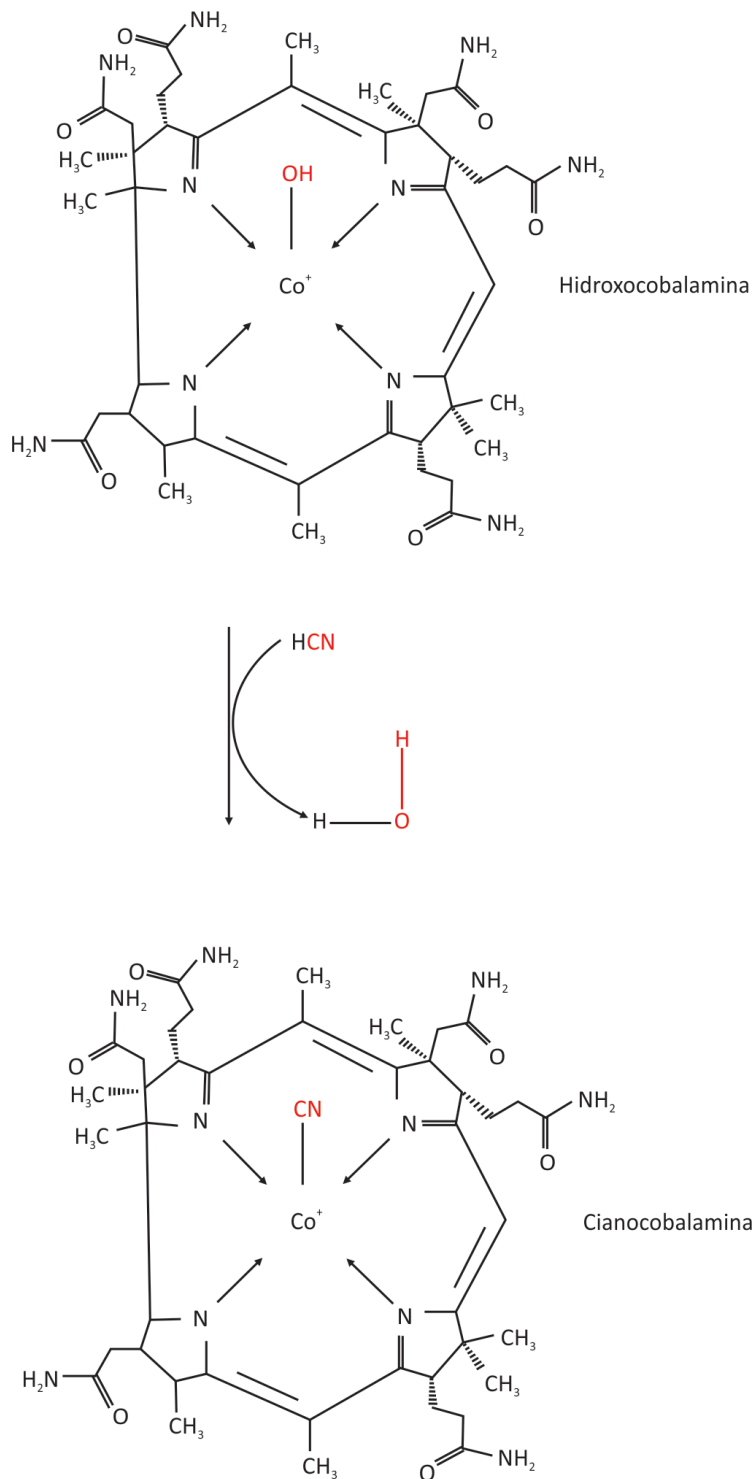


Figura 1.7 - Mecanismo de ação: a hidroxocobalamina se liga ao íon cianeto formando cianocobalamina que, por sua vez, é excretada na urina (Dueñas & Nogué, 2000). A molécula completa não foi desenhada por motivos didáticos.

Possíveis efeitos adversos da hidroxocobalamina:

- Vermelhidão - descoloração da pele e na urina (que não deve ser confundida com o raro sinal de envenenamento por monóxido de carbono). Os dispositivos que dependem de colorimetria (oxímetro de pulso e nível de CO) sofrerão interferência pela mudança da cor e não são confiáveis para avaliação do paciente;

- Erupção;
- Aumento da pressão arterial.

7.7.2.2 – TIOSSULFATO DE SÓDIO:

Outro kit aprovado pelo FDA, no passado, consistia de: nitrito de amila, nitrito de sódio e tiosulfato de sódio (Gracia & Shepherd, 2004).

Mecanismo de ação: o tiosulfato de sódio aumenta a conversão do cianeto para tiocianato que, por sua vez, é excretado por via renal. Este antídoto tem efeito um pouco lento e, normalmente, é usado com nitrito de sódio para que a ação seja mais rápida.

7.7.2.3 - TERAPIA COMBINADA:

Hidroxocobalamina (150 mg/kg) + tiosulfato de sódio (413 mg/kg).

De acordo com Bebart et al., 2012, a hidroxocobalamina é mais efetiva do que o tiosulfato de sódio contra envenenamento por cianeto.

7.7.2.4 – CONCLUSÃO:

Vítimas de incêndio possuem, possivelmente, cianeto de hidrogênio na corrente sanguínea, representando uma ameaça tóxica tão importante quanto o monóxido de carbono. Morbidade e mortalidade por envenenamento de cianeto associada à inalação de fumaça são evitáveis com reconhecimento rápido e terapia com hidroxocobalamina, um antídoto que pode ser usado empiricamente fora do hospital, com Cianokit®. (Dueñas & Nogué, 2000; Gasco et al., 2013). Na necropsia deste tipo de vítima, recomenda-se o uso de máscaras por

parte dos médicos legistas, com o objetivo de evitar intoxicação de gás cianeto exalado dos cadáveres (Fernando, 1992).

7.8 - INTOXICAÇÃO POR FOSFETO DE ALUMÍNIO

O fosfeto de alumínio é utilizado como um rodenticida, inseticida, e fumigante para grãos de cereais armazenados e, também, como desinfetante. O ácido clorídrico do sistema digestivo reage com o fosfeto e gera gás fosfina, que é tóxico.

7.8.1 - TRATAMENTO

Um dos antídotos é sulfato de magnésio (Chugh et al., 1994) encontrado em grande quantidade no antiácido conhecido, comercialmente, como Sal de Andrews®.

7.9 - MEDICAMENTOS USADOS EM CASOS DE EMERGÊNCIA

Aspirina®, AAS® ou Melhoral® - infarte do miocárdio (160 a 325 mg)

Se chegar alguém na farmácia relatando dor intensa no peito, pergunte se está sentindo queimação na garganta ou no peito ou se tem problemas de gastrite ou úlcera. Se não tiver, ele deverá estar tendo um infarto do miocárdio. Pegue Melhoral® ou AAS® ou Aspirina® infantil (80 a 100mg) e dê para a pessoa mastigar. Peça para mastigar de 160mg a 325 mg até chegar ao hospital (Haas, 2006). Além disto, diga para a pessoa tossir com força e repetidamente (com intervalo de 1 a 3 segundos). A tosse forte aumenta a pressão no peito e mantém o fluxo de sangue para o cérebro, fazendo com que a vítima fique consciente até que seja atendida no hospital. Isso tem sido erroneamente chamado em inglês de “cough-CPR (cough-cardiopulmonary resuscitation)”. Este procedimento só é efetivo se a pessoa estiver **consciente** (Cave et al., 2010; Keeble et al., 2008;

Miller et al., 1994; Niemann et al., 1980; Rieser et al., 1992; Saba et al., 1996).

Difenidramina (25 a 50 mg iv or im) ou **dexclorfeniramina** (10 a 20 mg iv ou im) (usados para crise de alergia) (Haas, 2006);

Albuterol/salbutamol usado para ataque de asma (fazer 2 inalações) (Haas, 2006);

Nitroglicerina usada para dor de angina (sublingual – 0,3 a 0,4 mg) (Haas, 2006) (deverá ser feito somente pelo médico).

Epinefrina (adrenalina) usada para parada cardíaca (1mg i.v.), asma (quando não há resposta à albuterol e salbutamol) (0, 1mg i.v. ou 0,3 a 0,5 mg i.m.), anafilaxia ou choque anafilático (0,1 mg i.v. ou 0,3 a 0,5 mg i.m.) (Haas, 2006) (deverá ser feito somente pelo médico).

7.10 - PICADA DE INSETOS, ALERGIA À COMIDA

(ANFILAXIA OU CHOQUE ANAFILÁTICO)

7.10.1 - CONCEITO:

A anafilaxia é uma reação alérgica ou similar à alergia (anafilactóide) que é rápida no início, com envolvimento de vários sistemas (reação sistêmica): pele, vias aéreas, sistema vascular, e gastrointestinal, que ocorre de repente, em paciente sensibilizado, após o contato com uma substância causadora de alergia (antígeno específico). O resultado clínico é prurido, colapso vascular, estado de choque, angioedema e disfunção respiratória. Os casos graves podem resultar em obstrução completa das vias aéreas, colapso cardiovascular e morte. (Segundo Simpósio, JACI 2006; 117:391-397; Simons, 2010). É causada por imunoglobulina E

(IgE), mediada pela rápida liberação de potentes mediadores das células de defesa (mastócitos e basófilos) (Johansson et al., 2001; 2004; Lieberman et al., 2010; Sampson et al., 2005; 2006).

Reações anafilactóides ou pseudoanafiláticas exibem uma síndrome clínica semelhante, mas não são imunes mediadas. O tratamento para as duas condições é semelhante.

– Ácido acetil salicílico

– Corante para radiocontraste

– Algumas reações a medicamentos

7.10.2 - ETIOLOGIA

Antígenos que entram em contato com a pele (veneno de plantas, arranhadas de animais, pólen e látex), são injetados (picadas de insetos, transfusão de tipos sanguíneos incompatíveis), são ingeridos (medicamentos, amendoim, camarão exposto muito tempo ao sol), e são inalados (pólen, poeira, fungos, pelos de animais) (Johansson et al., 2001; 2004; Lieberman et al., 2010; Sampson et al., 2005; 2006).

7.10.3 - TRATAMENTO DA ANAFILAXIA (feito somente nos hospitais)

Se houver comprometimento do sistema cardiovascular, administra-se oxigênio nasal e adrenalina aquosa 1:1.000 (1mg/ml), injetada via intramuscular, preferencialmente no músculo vasto lateral da coxa, que proporciona absorção mais rápida e completa, com níveis séricos mais elevados. A dose de 0,3 a 0,5 ml para adultos, ou 0,01mg/kg de peso corporal para crianças, até no máximo 0,3 ml, pode ser repetida em intervalos de até 5 min, conforme a gravidade do caso. A adrenalina é a droga de escolha no tratamento da anafilaxia sistêmica, por suas propriedades alfaadrenérgicas, aumentando a resistência vascular periférica e elevando a pressão arterial diastólica, e também por suas propriedades betaadrenérgicas, produzindo broncodilatação e

efeitos cronotrópico e inotrópico positivos. (Louzada et al., 2003; Haas, 2006).

ESTUDO DE CASO 1

Mulher entra numa farmácia em Campinas com o filho nos braços relatando que o mesmo ingeriu um frasco de Aerolin® (sulfato de salbutamol que é broncodilatador) de uma só vez. O menino está consciente. O farmacêutico (e proprietário) consulta os livros de farmacologia da drogaria e não consegue achar uma solução para intoxicação por salbutamol. Encaminha a mulher para o posto de saúde mais próximo. Esta história é verdadeira e aconteceu em Campinas no ano de 1990. O posto de saúde mais próximo fica a 10 km de distância. A mulher teve que caminhar com o filho até o ponto de ônibus, esperou o ônibus chegar no ponto e, uma vez dentro do mesmo, teve que esperar o ônibus chegar ao posto de saúde. No posto de saúde, teve que esperar ser atendida. Tempo é um luxo que a vítima não tem.

No caso da criança, a resposta era simples. Administrar carvão ativado (de 25 a 100g a dose) e ele já estaria fora de perigo e, posteriormente, N-acetilcisteína (NAC).

O NAC também pode ser usado para intoxicação por salbutamol (Danenberg, 1997). Porém, **deve ser usado, somente via oral em pacientes com asma**, pois via intravenosa pode causar morte neste tipo de indivíduo (Appelboom et al., 2002; Elms et al., 2011).

Um atendimento prévio na farmácia ou drogaria para uma vítima de intoxicação é importante para ganhar tempo até que ela seja atendida no posto de saúde. Este procedimento evita que o veneno se espalhe pelo organismo com maior rapidez e ocorra óbito. Além disto, existem 700 municípios sem médicos no Brasil. E um conhecimento deste pode ajudar a salvar vidas.

ESTUDO DE CASO 2

Uma mulher asmática de 20 anos de idade, ingeriu 300 mg de salbutamol (albuterol) e 30 g

de paracetamol. Ela teve taquicardia sinusal até 160/min, hipotensão (80/50 mmHg), tremor, hipocalcemia (2,1 mEq / l) e hiperglicemia (12,1 mEq / l).

O tratamento foi lavagem gástrica e N-acetilcisteína. Sintomas desapareceram em 24 horas. (Danenberg, 1997):

ESTUDO DE CASO 3

Um homem de 32 anos de idade, foi encaminhado ao departamento de emergência 5 horas e meia após a ingestão de uma dose potencialmente letal (900 mg) de formicida (que continha arseniato de sódio), em uma tentativa de suicídio. O quadro clínico do paciente deteriorou progressivamente durante 27 horas. Administração intramuscular de dimercaprol e medidas de suporte não conseguiram melhorar sua condição. Daí, ele recebeu N-acetilcisteína (NAC) por via intravenosa. Após a administração do NAC, o paciente apresentou melhora clínica notável durante as 24 horas seguintes, e recebeu alta do hospital alguns dias depois (Martin et al., 1990).

ESTUDO DE CASO 4

Um homem, de 25 anos, chega na emergência com dor de dente. Durante a anamnese, o médico obtém a informação que o homem tomou altas doses de paracetamol (ou acetaminofeno) em combinação com hidrocodona nos últimos 5 dias (O CERTO É PROCURAR UM DENTISTA NESTES CINCO DIAS !). A dose diária ingerida foi de 12 gramas por dia (dose máxima recomendada: 4 gramas por dia). O paciente não tem nenhum problema médico e consome 2 cervejas por dia; não relata nenhum outro sintoma além da dor de dente. Não tem problemas de icterícia, hepatomegalia ou o quadrante superior direito macio.

Comentário: Este paciente está com toxicidade adiada pois ingeriu uma combinação de paracetamol e hidrocodona (este último é um opioide que RETARDA o ESVAZIAMENTO

GASTROINTESTINAL). É necessário o uso do carvão ativado para adsorver ambos os medicamentos. A toxicidade, neste caso, estará sendo retardada por causa da hidrocodona. É importante administrar o carvão ativado para que sejam adsorvidos ambos os medicamentos ainda presentes no intestino, e evitar sua posterior absorção pelo organismo. Se o paciente ingeriu paracetamol no espaço das últimas 4 horas, administrar o carvão ativado. Esperar cerca de 2 horas e administrar o NAC.

O uso do NAC (N-acetil-cisteína) previne injúria hepática ao restaurar os níveis hepáticos de glutatona, evitando a morte.

De acordo com os protocolos aprovados pelo FDA (Food and Drugs Administration) para o tratamento de ingestão aguda de acetaminofeno (paracetamol), a dose de acetilcisteína (ou N-acetil cisteína ou NAC) administrada deve ser de 140mg por quilograma de peso corporal (pesar a pessoa na balança da farmácia). Doses de manutenção de 70 mg por quilograma de peso que devem ser repetidas a cada 4 horas, para um total de 17 doses (Smilkstein, 1988). A dose intravenosa (feita somente em hospitais) é de 150 mg por quilograma de peso, por um período de 15 a 60 minutos, seguido por uma infusão de 12,5 mg por quilograma por hora por um período de 4 horas. Finalmente uma infusão de 6,25 mg por quilograma por hora por um período de 16 horas (Prescott, 1977). A dose não requer reajuste para disfunção renal ou hepática ou para diálise.

NOTA DO EDITOR/AUTOR: todas as posologias e concentrações de medicamentos ou suplementos devem ser verificadas nos artigos científicos antes de qualquer receituário. O Editor/Autor ou a Editora/Gráfica não se responsabilizam por receituário errado devido a erro de imprensa. Todas as posologias são de inteira responsabilidade dos autores dos artigos científicos. Por favor, verifique sempre os artigos científicos publicados. E nunca se esqueça: a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dose.

REFERÊNCIAS

- Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J.* 2002; 19: 594-5.
- Alsalam W, Fadel M. Oral methionine compared with intravenous n-acetyl cysteine for paracetamol overdose. *Emerg Med J.* 2003; 20: 366-67.
- Bajguz A. Suppression of *Chlorella vulgaris* Growth by Cadmium, Lead, and Copper Stress and Its Restoration by Endogenous Brassinolide. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2011; 60: 406-16.
- Ballatori N, Lieberman MW, Wang W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. *Environ Health Perspect.* 1998; 106: 267-71.
- Bebarta VS, Pitotti RL, Dixon P, Lairet JR, Bush A, Tanen DA. Hydroxocobalamin versus sodium thiosulfate for the treatment of acute cyanide toxicity in a swine (*Sus scrofa*) model. *Ann Emerg Med.* 2012; 59: 532-9.
- Bessemers JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol.* 2001; 31: 55-138.
- Boldy DA, Vale JA, Prescott LF. Treatment of phenobarbitone poisoning with repeated oral administration of activated charcoal. *Q J Med.* 1986; 61: 997-1002.
- Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med.* 2007; 49: 794-801, 801.e1-2.
- Brady D, Duncan JR. Bioaccumulation of metal cations by *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1994; 41: 149-54.
- Brady D, Stoll A, Duncan JR. Biosorption of heavy metal cations by non-viable yeast biomass. *Environ. Biotechnol.* 1994; 15: 429-38.
- Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, Nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC, Daya M, Sutton RM, Branson R, Hazinski MF. Part 7: CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010; 122: S720-8.
- Cha CW. A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. *J Korean Med Sci.* 1987; 2: 213-24.
- Chin RL, Olson KR, Dempsey D. Salicylate toxicity from ingestion and continued dermal absorption. *Cal J Emerg Med.* 2007; 8: 23-5.
- Chugh SN, Kumar P, Aggarwal HK, Sharma A, Mahajan SK, Malhotra KC. Efficacy of magnesium sulphate in aluminium phosphide poisoning—comparison of

- two different dose schedules. *J Assoc Physicians India*. 1994; 42: 373-5.
- Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, Caravati EM, Nelson LS, Olson KR, Cobaugh DJ, Scharman EJ, Woolf AD, Troutman WG. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007; 45: 95-131.
- Cohen B, Laish I, Brosh-Nissimov T, Hoffman A, Katz LH, Braunstein R, Sagi R, Michael G. Efficacy of urine alkalinization by oral administration of sodium bicarbonate: a prospective open-label trial. *Am J Emerg Med*. 2013; 31: 1703-6.
- Colson CR, DeBroe ME. Kidney injury from alternative medicines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 261-75.
- Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, Goulding R. Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (Acetaminophen) overdose. *Lancet*. 1976; 2: 829-30.
- Curtis RA, Barone J, Giacona N. Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic. Prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. *Arch Intern Med*. 1984; 144: 48-52.
- Danel V, Henry JA, Glucksman E. Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296: 1507.
- Danenberg HD. Salbutamol intoxication. *Harefuah*. 1997; 132: 549-51.
- Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44: 1-18.
- Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust*. 2008; 188: 296-301.
- Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; 36: 78-86.
- Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, Kamen BA. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 19: 319-27.
- Dueñas LA, Nogué XS. Smoke intoxication in fires: antidote treatment with vitamins. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114: 658-60.
- Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's Syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 714-21.
- Elms AR, Owen KP, Albertson TE, Sutter ME. Fatal myocardial infarction associated with intravenous N-acetylcysteine error. *Int J Emerg Med*. 2011; 4: 54.
- Escuin Sancho F, García Aparicio CM, García Signes S, Picazo Córdoba F, Luna Morales A, López Fernández P, Olivares Martín J. Adult Fanconi syndrome following the ingestion of degraded tetracycline. Presentation of a case. *Rev Clin Esp*. 1981; 160: 335-7.
- Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 579-87.
- Erden A, Karahan S, Bulut K, Basak M, Aslan T, Cetinkaya A, Karagoz H, Avci D. A case of bismuth intoxication with irreversible renal damage. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013; 6: 241-43.
- Fernando GC. Risk of inhaling cyanide during necropsy examination. *J Clin Pathol*. 1992; 45: 942.
- Flora SJS, Pachauri V. Chelation in Metal Intoxication. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7: 2745-88.
- Gasco L, Rosbolt MB, Beberta VS. Insufficient stocking of cyanide antidotes in US hospitals that provide emergency care. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4: 95-102.
- George W. Frimpter, MD; Alphonse E. Timpanelli, MD; William J. Eisenmenger, MD; Howard S. Stein, MD; Leonard I. Ehrlich, MD. Reversible "Fanconi Syndrome" Caused by Degraded Tetracycline. *JAMA*. 1963; 184: 111-3.
- Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 1358-65.
- Grangé S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 2376-8.
- Haas DA. Management of Medical Emergencies in the Dental Office: Conditions in Each Country, the Extent of Treatment by the Dentist. *Anesth Prog*. 2006; 53: 20-4.
- Henderson P, Hale TW, Shum S, Habersang RW. N-Acetylcysteine therapy of acute heavy metal poisoning in mice. *Vet Hum Toxicol*. 1985; 27: 522-5.
- Hruz P, Mayr M, Löw R, Drewe J, Huber G. Fanconi's syndrome, acute renal failure, and tonsil ulcerations after colloidal bismuth subcitrate intoxication. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: E18.
- Huang Z, Li L, Huang G, Yan Q, Shi B, Xu X. Growth-inhibitory and metal-binding proteins in *Chlorella*

- vulgaris exposed to cadmium or zinc. *Aquat Toxicol.* 2009; 91: 54-61.
- Jackson CH, MacDonald NC, Cornett JW. Acetaminophen: a practical pharmacologic overview. *Can Med Assoc J.* 1984; 131: 25-32, 37.
- James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1499-506.
- Jefferson RD, Goans RE, Blain PG, Thomas SH. Diagnosis and treatment of polonium poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47: 379-92. Errata na página 608 do mesmo volume.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-6.
- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
- Kaizu K, Uriu K. Tubulointerstitial injuries in heavy metal intoxications. *Nihon Rinsho.* 1995; 53: 2052-6.
- Kapadia J, Shah S, Desai C, Desai M, Patel S, Shah AN, Dikshit RK. Tenofovir induced Fanconi syndrome: a possible pharmacokinetic interaction. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45: 191-2.
- Kazory A, Singapuri S, Wadhwa A, Ejaz AA. Simultaneous development of Fanconi syndrome and acute renal failure associated with cidofovir. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60: 193-94.
- Keeble W, Tymchak WJ. Triggering of the Bezold Jarisch Reflex by reperfusion during primary PCI with maintenance of consciousness by cough CPR: a case report and review of pathophysiology. *J Invasive Cardiol.* 2008; 20: E239-42.
- Kim YJ, Kwon S, Kim MK. Effect of *Chlorella vulgaris* intake on cadmium detoxification in rats fed cadmium. *Nutr Res Pract.* 2009; 3: 89-94.
- Kulig WK, Ballantyne B. Cyanide toxicity. *Am Fam Physician.* 1993; 48: 107-14.
- Lee CY, Chang EK, Lin JL, Weng CH, Lee SY, Juan KC, Yang HY, Lin C, Lee SH, Wang IK, Yen TH. Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. *Ther Clin Risk Manag.* 2014; 10: 61-7.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 477-80.
- Louzada Jr P; Oliveira FR, Sarti W. Anafilaxia e reações anafilactóides. Simpósio: Urgências e emergências imunológicas. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2003; 36: 399-403.
- Mathew G and Knaus SJ. Acquired Fanconi's Syndrome Associated with Tenofovir Therapy. *J Gen Intern Med.* 2006; 21: C3-C5.
- Martin DS, Willis SE, Cline DM. N-acetylcysteine in the treatment of human arsenic poisoning. *J Am Board Fam Pract.* 1990; 3: 293-6.
- Millar RJ, Bowman J. Oil of Wintergreen (Methyl Salicylate) Poisoning Treated by Exchange Transfusion. *Can Med Assoc J.* 1961; 84: 956-957.
- Miller B, Cohen A, Serio A, Bettock D. Hemodynamics of cough cardiopulmonary resuscitation in a patient with sustained torsades de pointes/ventricular flutter. *J Emerg Med.* 1994; 12: 627-32.
- Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187: 211-217.
- Montoliu J, Carrera M, Darnell A, Revert L. Lactic acidosis and Fanconi's syndrome due to degraded tetracycline. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 283: 1576-7.
- Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler AJ, Pelleymounter LL, Kalari KR, Ji Y, Chai Y, Nordgren KK, Weinshilboum RM. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: a cell line model system genome-wide association study. *Toxicol Sci.* 2011; 120: 33-41.
- Neuvonen PJ, Olkkola KT. Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988; 3: 33-58.
- Ngo TC, Dean G, Assimios DG. Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. *Rev Urol.* 2007; 9: 17-27.
- Niemann JT, Rosborough J, Hausknecht M, Brown D, Criley JM. Cough-CPR: documentation of systemic perfusion in man and in an experimental model: a "window" to the mechanism of blood flow in external CPR. *Crit Care Med.* 1980; 8: 141-6.
- Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 106-28.

- Perez TR, Sarma SS. Combined effects of heavy metal (Hg) concentration and algal (*Chlorella vulgaris*) food density on the population growth of *Brachionus calyciflorus* (Rotifera: Brachionidae). *J Environ Biol.* 2008; 29:139-42.
- Pobtocka-Olech L, van Nederkassel AM, Vander Heyden Y, Krauze-Baranowska M, Glód D, Baczek T. Chromatographic analysis of salicylic compounds in different species of the genus *Salix*. *J Sep Sci.* 2007; 30: 2958-66.
- Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 291-301.
- Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA, Johnstone AF, Proudfoot AT. Diuresis or urinary alkalinisation for salicylate poisoning? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285: 1383-6.
- Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1977; 2: 432-4.
- Rieser MJ. The use of cough-CPR in patients with acute myocardial infarction. *J Emerg Med.* 1992; 10: 291-3.
- Saba SE, David SW. Sustained consciousness during ventricular fibrillation: case report of cough cardiopulmonary resuscitation. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996; 37: 47-8.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, Decker WW, Furlong TJ, Galli SJ, Golden DB, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Howarth M, Kaplan AP, Levy JH, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, Murphy R, Pollart SM, Pumphrey RS, Rosenwasser LJ, Simons FE, Wood JP, Camargo CA Jr. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 584-91.
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 391-7.
- Sears ME. Chelation: Harnessing and Enhancing Heavy Metal Detoxification. *Scientific World Journal.* 2013; 2013: 219840.
- Shadnia S, Ashrafiand S, Mostafalou S, Abdollahi M. N-acetylcysteine a Novel Treatment for Acute Human Organophosphate Poisoning. *Internat J Pharmacol.* 2011; 7: 732-35.
- Smaga I, Pomierny B, Krzyżanowska W, Pomierny-Chamio³o L, Miszkiel J, Niedzielska E, Ogórka A, Filip M. N-acetylcysteine possesses antidepressant-like activity through reduction of oxidative stress: behavioral and biochemical analyses in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 39: 280-7.
- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985) *N Engl J Med.* 1988; 319: 1557-62.
- Srivali N, Ungprasert P, Edmonds LC. Negative anion gap metabolic acidosis and low level of salicylate cannot ignore salicylate toxicity! *Am J Emerg Med.* 2014; 32: 279-80.
- Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, Jones EM. Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicylate poisoning. *J Clin Invest.* 1970; 49: 2139-45.
- Varavithya W, Chulajata R, Ayudthya PS, Preeyasombat C. Fanconi syndrome caused by degraded tetracycline. *J Med Assoc Thai.* 1971; 54: 62-7.
- Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufils H, Deray G. Fanconi syndrome associated with cidofovir therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 1846.
- Wei HY, Yang CP, Cheng CH, Lo FS. Fanconi syndrome in a patient with β -thalassemia major after using deferasirox for 27 months. *Transfusion.* 2011; 51: 949-54.
- Williams GD, Kirk EP, Wilson CJ, Meadows CA, Chan BS. Salicylate intoxication from teething gel in infancy. *Med J Aust.* 2011; 194: 146-8.
- Zimet I. Acetylcysteine: A drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed & Pharmacother* 1988; 42: 513-20.
- [No authors listed] N-acetylcysteine. *Altern Med Rev.* 2000; 5: 467-71.

