



QUEBRA DE NORMAS DE SEGURANÇA NA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MORTES POR INTOXICAÇÃO PELA COLCHICINA EM ADULTOS

*NON-COMPLIANCE TO SAFETY RULES REGARDING MEDICATION PRESCRIPTION,
LEADS TO TWO ADULTS' DEATH DUE TO COLCHICINE INTOXICATION*

Norico Miyagui MISUTA¹

Darli Antonio SOARES²

Magda Lúcia Félix de OLIVEIRA³

RESUMO

São apresentados dados de dois casos de uma mesma família atendidos em pronto-socorro, com intervalo de uma semana, que evoluíram para morte com diagnósticos de septicemia e de enterite aguda hemorrágica. A investigação realizada pela vigilância epidemiológica e sanitária concluiu que a causa dos óbitos foi intoxicação acidental por colchicina, preparada em farmácia de manipulação e propiciada por quebra de duas normas de segurança que levaram à ingestão de doses 100 vezes maiores que a dose habitual. O relato tem por objetivo alertar os médicos que prestam assistência em serviços de pronto atendimento sobre a necessidade de se incluir na anamnese, com o paciente ou acompanhante, a questão específica a respeito da utilização ou não de medicamentos manipulados, uma vez que o uso de substâncias preparadas em farmácias vem aumentando e acidentes como o relatado poderão ocorrer com maior frequência, inclusive com outros medicamentos.

Termos de indexação: boas práticas de manipulação; colchicina; química farmacêutica.

¹ Mestre, Epidemiologista, 15ª Regional de Saúde de Maringá, Secretaria de Estado da Saúde. Rua Demétrio Ribeiro, 50, 87030-090, Maringá, PR, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: N.M. MISUTA.

² Professor Doutor, Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

³ Professora Doutora, Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá. Maringá, PR, Brasil.

ABSTRACT

We present data from two cases seen at an emergency facility, occurring within a one-week period with two members of the same family, who died of septicemia and acute hemorrhagic enteritis. The investigation, conducted by the sanitary and epidemiological surveillance department, concluded that these deaths were due to accidental intoxication with colchicines. The drug was prepared in a compounding pharmacy, and there were breaches of safety norms leading to the ingestion of doses 100 times higher than the recommended dosage. The present report intends to alert physicians who provide emergency care as to the need to include, during the anamnesis of patients, specific questions to them or to their companion regarding the use of compounded drugs, given that the use of medication prepared in compounding pharmacies is increasing and accidents, as the one reported, may become more frequent and may occur with other drugs as well.

Indexing terms: *good manipulation practices; colchicine; pharmaceutical chemistry.*

INTRODUÇÃO

A colchicina é um alcalóide retirado de uma planta chamada *Colchicum autumnale*, assim denominada porque cresce em Colchis na Ásia Menor. A planta foi introduzida no tratamento da gota, no ocidente, em 1763 por von Störck e, nos Estados Unidos, foi introduzida pelo próprio Benjamin Franklin que sofria de gota. O isolamento do alcalóide ocorreu em 1820, por Pelletier e Caventou¹.

Em caso de intoxicação o tratamento é sintomático e de suporte. Consiste em: 1- lavagem gástrica ou uso de eméticos; 2- exosangüíneo - transfusão; 3- hemodiálise; 4- monitoramento hemodinâmico e respiratório².

Existem na literatura, relatos de suicídios, toxicidade terapêutica, ingestão acidental e homicídios causados pela colchicina³⁻⁹, porém nenhum relato descrito no Brasil. Pesquisa bibliográfica, incluindo as palavras-chave colchicina, intoxicação e envenenamento, cobrindo o período de 1999 a 2006, detectou somente um estudo de erro na manipulação da colchicina¹⁰. Por estas razões, justifica-se a divulgação de dois casos fatais de intoxicação por colchicina, ocasionados por erro de concentração do princípio ativo, resultante da quebra de normas de segurança. Estas causas somente foram detectadas por investigação epidemiológica

e, indubitavelmente, com o aumento do número de farmácias de manipulação e do consumo de medicamentos não industrializados, o risco de ocorrências deste tipo de acidente tende a crescer, sendo, além do mais, de difícil diagnóstico.

Relato de Caso

Caso 1

Um homem de 42 anos foi admitido em um hospital da Região Noroeste do Paraná, apresentando episódios de vômito, diarreia, dispnéia, mal-estar, ansiedade, e queixando-se de dor em região lombo-sacra.

De história pregressa, referia ter viajado para São Paulo dois dias antes do início dos sintomas, para a casa de parentes, e que a única refeição realizada fora de casa foi durante a viagem de retorno, quando, em uma lanchonete, comeu um sanduíche de pão francês, queijo, presunto e alface sem maionese, que partilhou com a esposa.

Referia hipertensão arterial, com uso de anti-hipertensivo e hiperuricemia. Ao exame físico, apresentava-se com um *rush* cutâneo em todo o corpo, afebril, dispnéico, PA 160x100mmHg e hemograma normal.

No dia seguinte, o paciente evoluiu com hipotensão (PA 80x40mmHg), taquicardia, taquipnéia, cianose, palidez, torpor, agitação psicomotora e confusão mental. O hemograma apresentava uma intensa leucocitose ($33.600/\text{mm}^3$), com desvio à esquerda e granulações tóxicas nos neutrófilos. Encaminhado para UTI foi a óbito no mesmo dia. Na declaração de óbito, como causa básica, constou septicemia.

Caso 2

Uma semana após a morte do caso 1, o pai da vítima, com 67 anos, dá entrada em outro hospital, às 5 horas, com o mesmo quadro clínico, mas sem o *rush* cutâneo. De antecedentes, o paciente apresentava hipertensão arterial, prótese mitral há sete anos e hiperuricemia com uso de medicamentos digitálico, diurético e uricosúrico.

Ao exame físico, apresentava-se afebril, PA 160x110mmHg (às 14h apresentou PA 220x120mmHg), diminuição do murmúrio vesicular, abdome doloroso à palpação, com palidez cutânea e dispnéia, mas sem cianose. O hemograma apresentava leucocitose ($15.200/\text{mm}^3$), com desvio à esquerda e coprocultura negativa.

Nos dias que se seguiram, o paciente evoluiu com taquidispnéia, cianose de extremidades, leucopenia ($2.000/\text{mm}^3$), agitação psicomotora, confusão mental, melena, hematomas pelo corpo, insuficiência renal e coagulação intravascular disseminada. Foi a óbito quatro dias após a internação, sendo que, como causa básica na declaração de óbito foi considerada enterite aguda hemorrágica.

No primeiro caso, a Vigilância Epidemiológica Municipal foi acionada e a investigação foi direcionada para intoxicação alimentar. Embora não tenha sido possível colher amostras de fezes para coprocultura, foi realizada uma hemocultura que resultou negativa. Com a ocorrência do segundo caso, após a entrevista com familiares, chegou-se à história dos casos.

Por intermédio de um amigo, o pai ganhara seis cápsulas de um medicamento manipulado em

farmácia, indicado como sendo " bom para diminuir o ácido úrico". Os dois (pai e filho) tomaram uma cápsula por dia durante três dias e, como não apresentaram nenhum efeito adverso, pelo telefone, o filho solicitou a preparação da fórmula que encontrava-se no frasco. Foram preparadas 60 cápsulas, que foram divididas em dois frascos, 30 cápsulas em cada um.

Na noite em que se apresentaram os sintomas, segundo relatou a esposa do indivíduo-caso 1, o marido havia ingerido uma cápsula da medicação por volta das 20h30min e, duas horas após, passara a apresentar o *rush* cutâneo pruriginoso por todo o corpo, desencadeando-se a seguir os vômitos e a diarreia. O paciente foi internado por volta das 2 horas da madrugada.

Uma semana após, o pai do falecido lembrou-se da medicação citada e ingeriu uma cápsula em torno das 22 horas. Uma hora após, começou a ter embaçamento de visão, acompanhada de quadro clínico semelhante ao acima descrito. Apesar da insistência da família ao apontar que os casos poderiam estar relacionados com a medicação ingerida, os profissionais de saúde descartaram tal possibilidade, uma vez que os exames laboratoriais sugeriam processo infeccioso.

Pela análise das cápsulas restantes, realizada pelo Instituto Médico Legal do Paraná, foram detectadas 63,48mg de colchicina em cada cápsula. Segundo se constatou, ao ditar a fórmula por telefone, o paciente trocou a posologia da colchicina pela do alopurinol.

O laudo de exame anatomopatológico do caso 2 revelou broncopneumonia, edema pulmonar, pielonefrite crônica focal, esteatose hepática, necrose hepática multifocal, intestino com epitélio glandular autolisado, além de edema e congestão cerebral.

DISCUSSÃO

Os dois casos descritos neste estudo apresentam evidências de que a dosagem da colchicina foi a responsável pelas mortes. O início da sinto-

matologia gastrointestinal, causada pelo estímulo neurogênico, ocorrendo dentro das primeiras duas horas da ingestão do medicamento (tendo em mente que os argumentos cronológicos são essenciais em farmacovigilância¹¹); a perda de líquido, levando a uma leucocitose periférica; a síndrome da angústia respiratória, provocada pela depressão do centro respiratório; a hipertensão arterial induzida pela contração dos vasos sanguíneos através do estímulo vasomotor central; além dos distúrbios de coagulação e do comprometimento de múltiplos órgãos como rins, fígado, coração, sistema nervoso central. Todos estes sintomas, descritos em estudos de intoxicação pela colchicina^{1,2,12,13}, são compatíveis com os dados apresentados nos casos expostos. O laudo do exame anatomopatológico do caso-2 revela que houve lesões em vários desses órgãos citados acima.

O processo infeccioso, levantado pelos médicos nos dois casos, ocorreu como complicação no segundo caso, porém é pouco provável que seja a causa básica, tendo em vista os dados clínico-epidemiológicos, a hemocultura (1º caso) e a coprocultura (2º caso), que foram negativas no início do internamento. A broncopneumonia apresentada pelo segundo paciente, comprovada pelo exame anatomopatológico, provavelmente foi decorrente da imunodepressão, evidenciada pela leucopenia que se apresentou durante a evolução do caso, associada à hipoventilação, conseqüência da depressão do centro respiratório.

Embora não tenha sido realizada análise da dosagem do medicamento no sangue e ou tecidos, as evidências anteriormente referidas, o exame anatomopatológico, a grande quantidade da substância verificada na dosagem contida na cápsula, além da tela do programa no computador indicando alerta na dosagem da colchicina e do alopurinol, dão boa margem de segurança para concluir-se que, em ambos os casos, ocorreu intoxicação aguda por colchicina.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a preparação magistral deve ser feita atendendo à prescrição médica, sendo de

responsabilidade do farmacêutico a avaliação das prescrições quanto à concentração, compatibilidade físico-química e farmacológica dos componentes, adequação da dosagem e da via de administração. A ANVISA estipula ainda que, quando a dose ou posologia dos produtos prescritos ultrapassar os limites farmacológicos, ou se a prescrição apresentar incompatibilidade ou interações potencialmente perigosas, o farmacêutico deve intervir junto ao profissional que subscreveu a prescrição¹⁴. No caso-1 relatado, a 1ª quebra de norma ocorreu pelo atendimento de encomenda feita por telefone e sem comprovação de prescrição médica; a 2ª quebra de norma aconteceu ao não se verificar a adequação na concentração dos medicamentos, mesmo quando o alerta do programa do computador surgiu na tela, indicando "atenção na dosagem" da colchicina e do alopurinol: alerta que passou despercebido aos profissionais que manipularam os fármacos.

A quebra dessas duas normas de segurança, levou à administração de quase cem vezes a dose usual, quando a dosagem normal é cada cápsula conter de 0,5 a 0,6mg². Sem a estrita obediência às normas citadas, a ampliação da manipulação a uma enorme diversidade de medicamentos, pode resultar em erros e dar origem a casos clínicos variados, dificultando o diagnóstico.

Portanto, sugere-se: 1) que a ANVISA reforce a obrigatoriedade da obediência às normas de segurança pelas farmácias de manipulação e 2) que os médicos em atendimento de pronto-socorro sejam alertados para aumentar o cuidado na anamnese dos pacientes, incluindo informações quanto ao uso de medicamentos manipulados.

A G R A D E C I M E N T O S

Aos toxicologistas Priscylla Maria K. Camelo Gabriel, Marilu Lopes e José Escorsin Neto, do Instituto Médico-Legal da Secretaria de Estado da Segurança Pública do Estado do Paraná, que não mediram esforços para realizar a pesquisa toxicológica das cápsulas suspeitas de causar a intoxicação.

REFERÊNCIAS

1. Roberts II LJ, Morrow JD. Analgésicos: antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In: Goodman & Gilman, editores. As bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2003. Cap.27, p.517-50.
2. Putterman C, Chetrit-Ben E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: ccclinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 21(3):143-55.
3. Deveaux M, Hubert N, Demarly C. Colchicine poisoning: case report of two suicides. *Forensic Sci Int.* 2004; 143(2-3):219-22.
4. Borrás-Blasco J, Enriquez R, Sirvent AE, Amoros F, Navarro-Ruiz A, Reyes A. Acute renal failure associated with an accidental overdose of colchicine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43(10):480-4.
5. Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review. *Emerg Med J.* 2002; 19(3):265-7.
6. Guven AG, Bahat E, Akman S, Artan R, Erol M. Late diagnosis of severe colchicine intoxication. *Pediatrics.* 2002; 109(5):971-3.
7. Dehon B, Chagon JL, Vinner E, Pommery J, Mathieu D, Lhermitte M. Colchicine poisoning: report of a fatal case with body fluid and post-mortem tissue analyses by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 1999; 13(3):235-8.
8. Sánchez MLA, Ferrero BO, Franco-Vicario R, Villa FM. Intoxicación aguda por colchicina. *An Med Interna.* 2000; 17(2):109-10.
9. Jones-Weakley B, Gerber JE, Biggs G. Colchicine poisoning: case report of two homicides. *Am J Forensics Med Pathol.* 2001; 22(2):203-6.
10. Cuartero AR. Intoxicación grave por colchicina. *An Med Interna.* 1999; 16(1):53-4.
11. Bénichou C. A farmacovigilância é indispensável. In: Bénichou C. Guia prático de farmacovigilância. 2.ed. São Paulo: Andrei; 1999. p.13-6.
12. Taglião CA. Analgésicos e antireumáticos. In: Oga S, editor. Fundamentos de toxicologia. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2003. Cap. 4.14, p.381-95.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Agentes antiinflamatórios e imunossupressores. In: Rang HP. Farmacologia. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. Cap.13, p.189-204.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº33 (primeira parte). Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 19/04/2000.

Recebido em: 3/8/2005

Versão final reapresentada em: 9/5/2006

Aprovado em: 20/6/2006

