

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína

Alexandre Dias Zucoloto

Dissertação para obtenção do título de
MESTRE

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Yonamine

Coorientadora: Dra. Carolina Dizioli R. de Oliveira

São Paulo

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína

Alexandre Dias Zucoloto

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018. Original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP

Dissertação para obtenção do título de
MESTRE

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Yonamine

Coorientadora: Dra. Carolina Dizioli R. de Oliveira

São Paulo

2018

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

Z94r	<p>Zucoloto, Alexandre Dias Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína / Alexandre Dias Zucoloto. - São Paulo, 2018. 71 p.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Orientador: Yonamine, Maurício Coorientador: Oliveira, Carolina Dizioli Rodrigues de</p> <p>1. Cocaína. 2. Cocaetileno. 3. Concentração sanguínea. 4. Gravidade. 5. Cromatografia líquida de alta eficiência. I. T. II. Yonamine, Maurício, orientador. III. Oliveira, Carolina Dizioli Rodrigues de, coorientador.</p>
------	---

Alexandre Dias Zucoloto

Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína

Comissão Julgadora da Dissertação para obtenção do Título de MESTRE

Prof. Dr. Maurício Yonamine

Orientador

Prof. Dr. Carlos Roberto de Medeiros

1º examinador

Prof. Dra. Tania Marcourakis

2º examinador

Prof. Dr. Eduardo Mello de Capitani

3º examinador

São Paulo, 15 de maio de 2018.

AGRADECIMENTOS

Enfim, chegamos até aqui... ensaiei por diversas vezes como resumir em algumas palavras, tantas pessoas a quem gostaria de agradecer! Portanto, para começar, agradeço a Deus em primeiro lugar, por ser meu porto seguro, me dar forças para seguir em frente e caminhar sempre ao meu lado nesta longa jornada. Aos meus pais Sr. “Toninho” e Sra. Eunice, pois se eu sou alguém hoje, devo isso a eles. As pessoas que fizeram parte de minha vida profissional antes de conhecer a toxicologia, e contribuíram para meu aperfeiçoamento, em especial ao Dr. Haggéas Fernandes meu “primeiro” chefe, que me abriu as portas para o mundo, graças a ele, pude entrar na faculdade e iniciar minha caminhada; junto a ele, e posteriormente a enf^a Elizabete Cazzolato, pude aprender muitos valores profissionais, e a sempre correr atrás dos meus objetivos, para me tornar um profissional cada dia melhor. E agora, a toxicologia! Nunca imaginei trabalhar nessa área... cai de paraquedas, e me apaixonei. Agradeço imensamente aos meus colegas de laboratório Gabriela, Flávia Roveri, Maita, Ana Miguel, Idylla, Jefferson, Flávia Pine, Kátia, Menck, Marcelo, por terem me recebido tão bem, por todo apoio e troca de experiências, e em especial a Sarah e Tiago Franco de Oliveira, que foram grandes parceiros nesse projeto e sempre estavam à disposição quando precisei, sou eternamente grato a eles. A professora Gabriela Wagner da UNIFESP, por ter dedicado seu tempo para me ajudar com análise estatística dos resultados deste estudo, e pelas sugestões de melhoria do projeto que foram muito úteis. Aos meus colegas de CCI, no empenho para a coleta das amostras, Giselle, Priscylla, Silvana, Valéria, Cida, Giane, Liz, Letícia, Márcia, Eryberto, Eustáquio, Tayza, Aglaé, Edson, Natália, Zé Eduardo, e em especial, a duas pessoas fundamentais, para que eu pudesse chegar até aqui: Dra. Carolina Dizioli, que aceitou ser minha coorientadora, me apoiou, incentivou, e dedicou horas para discussões comigo sobre este projeto; e a Dra. Ligia Fruchtengarten, agradeço por ser minha mentora dentro da toxicologia, por ter me ensinado muito do que sei, por ser minha orientadora “extraoficial” sempre com boas ideias e conselhos e por ter me apresentado ao professor Maurício como possível candidato a orientando. Aproveito aqui para deixar meu agradecimento a ele, meu orientador, professor Maurício Yonamine por ter aceitado o “desafio” de orientar um enfermeiro, e por me mostrar os caminhos para alcançar este objetivo, e ao CNPq pelo auxílio financeiro (Edital Universal, processo 401352/2016-1). Por último, mas não menos importante, ao amor da minha vida Priscila, por todo apoio, incentivo, por segurar essa barra comigo, dias se sacrificando, para que eu pudesse ter tempo para me dedicar ao projeto, aos meus filhos Felipe e Letícia, pelo simples fato de existirem, pois eles são meu combustível para continuar sempre em frente. Muito obrigado!

RESUMO

Zucoloto, A.D. **Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína.** 2018. 71f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

As intoxicações decorrentes do uso de drogas de abuso representam atualmente um grave problema para a saúde pública. Dentre os principais agentes envolvidos, destaca-se a cocaína. Ela se tornou uma das drogas mais consumidas ao redor do mundo, sendo um dos principais motivos de atendimentos em pronto-socorro (PS) devido ao uso de substâncias ilícitas. Seu uso ocorre principalmente em associação com bebida alcóolica. Existem poucos estudos realizados que relacionem a concentração sanguínea de cocaína e a gravidade das manifestações clínicas em populações que a utilizam como droga de abuso, e que envolvam pacientes atendidos em PS. O objetivo do presente estudo foi verificar a possível relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno (produto da interação de cocaína com etanol) com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína. As concentrações sanguíneas foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a gravidade das manifestações clínicas foi avaliada através do *Stimulant Intoxication Score* (SIS). Dos 81 pacientes incluídos no estudo 77,8% são homens com idade média de 32,5 anos \pm 8,5 e SIS médio de 3,4 \pm 2,5. Do total de pacientes incluídos no estudo 20 (24,7%) tiveram resultados positivos em sangue para os analitos de interesse, sendo a concentração sanguínea média de cocaína igual a 0,34 μ g/mL \pm 0,45 e de cocaetileno igual a 0,38 μ g/mL \pm 0,34. A concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno não se mostrou informação útil para tratamento e prognóstico dos pacientes, porém a detecção no sangue destas substâncias no momento do atendimento, independentemente de sua concentração, pode ser um indicador de gravidade, mostrando que quaisquer concentrações destas substâncias devem ser consideradas potencialmente tóxicas. A aplicação do *score* SIS revelou-se como importante alternativa capaz de prever a gravidade dos pacientes atendidos devido a intoxicação por cocaína de maneira rápida e simplificada.

Palavras-chave: cocaína, cocaetileno, concentração sanguínea, gravidade, cromatografia líquida de alta eficiência.

ABSTRACT

Zucoloto, A.D. **Relationship between blood concentration of cocaine and cocaethylene with the severity of clinical manifestations presented by patients diagnosed with cocaine intoxication.** 2018. 71f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Currently, poisoning resulting from the abuse of drug represents a serious problem for public health. Among the main agents involved, cocaine stands out. It became one of the most abused drugs around the world, being one of the main reasons for visits to the emergency room due to the use of illicit substances. The use of cocaine is primarily in combination with alcoholic beverages. There are few studies that relate cocaine blood concentration and the severity of its clinical manifestations in patients attended in the Emergency Room. The aim of the present study was to verify the possible relationship between the blood concentration of cocaine and cocaethylene (product of the interaction of cocaine with ethanol) with the severity of the clinical manifestations presented by patients with cocaine intoxication. Blood levels were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) and the severity of clinical manifestations was assessed using the Stimulant Intoxication Score (SIS). Of the 81 patients included in the study, 77.8% were men with a mean age of 32.5 years \pm 8.5 and mean of SIS 3.4 \pm 2.5. From the total of patients included in the study 20 (24.7%) had positive blood results for the analytes of interest, being the mean blood concentration of cocaine equal to 0,34 $\mu\text{g/mL}$ \pm 0,45 and of cocaethylene equal to 0,38 $\mu\text{g/mL}$ \pm 0,34. The blood concentration of cocaine and cocaethylene has not been shown to be useful information for the treatment and prognosis of patients, but blood levels of these substances at the time of treatment, regardless of their concentration, may be an indicator of severity, showing that any concentrations of these substances should be considered as potentially toxic. The application of the SIS score proved to be an important alternative capable of predicting the severity of the patients attended due to cocaine intoxication in a fast and simplified way.

Keywords: cocaine, cocaethylene, blood concentration, severity, high-performance liquid chromatography.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AEME	Anidroecgonina metil éster
CCI-SP	Centro de controle de intoxicações da cidade de São Paulo
CKMB	Isoenzima MB da creatinoquinase
CPK	Creatinofosfoquinase
CTOX	<i>Cocaine toxicity</i>
CS	Concentração sanguínea
CV	Cardiovascular
DATATOX	Sistema brasileiro de dados de intoxicações
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EL	Emulsão lipídica
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas, do inglês: <i>gas chromatography mass spectrometry</i>
HMARS	Hospital municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência, do inglês: <i>high performance liquid chromatography</i>
HPLC-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos, do inglês: <i>high performance liquid chromatography-diode array detector</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
LAT	Laboratório de análises toxicológicas
LAT-USP	Laboratório de análises toxicológicas da Universidade de São Paulo

LENAD	Levantamento nacional de álcool e drogas
MONA	Morfina, oxigênio, nitroglicerina e anti-agregante plaquetário
NaOH	Hidróxido de sódio
PCR	Parada cardio-respiratória
PI	Padrão interno
PS	Pronto-socorro, Pronto atendimento, Sala de emergência
PSS	<i>Poisoning Severity Score</i>
SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
SINAN	Sistema nacional de agravos de notificação
SIS	<i>Stimulant intoxication score</i>
SNC	Sistema nervoso central
T	Temperatura axilar
TRAU	Trauma
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cocaína e seus principais produtos de biotransformação. EME: Ecgonina metil éster.	17
Figura 2. Cocaetileno	18
Figura 3. Anidroecgonina metil éster (AEME).....	19
Figura 4. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no Grupo A	34
Figura 5. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no Grupo B	35
Figura 6. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo.	37
Figura 7. -Distribuição do SIS de acordo com os grupos do estudo considerando os <i>outliers</i>	38
Figura 8. Distribuição do SIS de acordo com os grupos do estudo desconsiderando os outliers.	39
Figura 9. Relação entre CS e pontuação no SIS dos pacientes com resultado positivo para cocaína. *CS=Concentração sanguínea.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Cinética da cocaína pelas principais vias de exposição.....	16
Tabela 2. <i>Stimulant Intoxication Scale</i> (SIS)	31
Tabela 3. Dados epidemiológicos dos grupos de pacientes incluídos no estudo	36
Tabela 4. Comparação dos resultados entre os grupos do estudo	40
Tabela 5. Comparação entre os resultados do estudo e resultados encontrados na literatura	42

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Panorama mundial e nacional	15
1.2. Toxicocinética	16
1.3. Fisiopatologia e manifestações clínicas	19
1.4. Diagnóstico da intoxicação	22
1.5. Tratamento	24
2. OBJETIVO	27
2.1. Objetivos específicos	27
3. POPULAÇÃO E MÉTODOS	28
3.1. Descrição do estudo	28
3.2. População de estudo	28
<i>3.2.1. Critério de Inclusão</i>	28
<i>3.2.2. Critério de Exclusão</i>	29
3.3. Descrição analítica	29
3.4. Avaliação da gravidade	30
3.5. Análise estatística	32
4. RESULTADOS	33
4.1. Grupo A	33
4.2. Grupo B	34
4.3. Total da amostra	35
5. DISCUSSÃO	41
5.1. Limitações do estudo	48
6. CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO I	55
ANEXO II	57
ANEXO III	60
ANEXO IV	61
ANEXO V	65
ANEXO VI	67

1. INTRODUÇÃO

A cocaína está presente nas folhas de *Erythroxylum coca*, sua principal fonte de produção, que é proveniente de um arbusto que cresce abundantemente em países da América do Sul, Índia e Indonésia. Ela tem sido utilizada há milhares de anos e os primeiros achados arqueológicos datam de 3000 antes de Cristo. No início, sua principal forma de uso era a mastigação da folha de coca com finalidades religiosas e terapêuticas. Até Niemann isolar a cocaína em 1859, a mastigação das folhas de coca era a sua única forma de uso (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; CHASIN et al, 2014).

No fim do século XIX, Freud defendia o uso da cocaína para o tratamento de muitas doenças como a depressão e a dependência à morfina. A partir de então, a cocaína passou a ser utilizada em diversos medicamentos, elixires e bebidas da época. Foi o principal ingrediente ativo de uma famosa bebida no fim de 1903, causando aumento do seu uso e simultaneamente a isso começavam a surgir os primeiros casos de intoxicações. A cocaína teve seu uso legalizado nos Estados Unidos até o ano de 1914, quando foi restrita apenas para uso médico sendo empregada como anestésico local, e por possuir atividades vasoconstritoras, era utilizada em procedimentos realizados por otorrinolaringologistas, porém, devido sua toxicidade, caiu em desuso (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; CHASIN et al, 2014; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Em meados do ano de 1970, a cocaína ressurgiu nos Estados Unidos como droga recreacional, tendo seu uso estabilizado até meados da década de 1980, quando ela ganhou proporções epidêmicas sendo considerada a principal causa de atendimento em Pronto-Socorro (PS) devido ao uso de drogas ilícitas (OLMEDO & HOFFMAN, 2005).

O processo de produção da cocaína pode ser separado em 3 etapas: 1º extração da pasta de coca da folha de *Erythroxylum coca*; 2º purificação da pasta de coca em base de coca; e 3º conversão da base de coca em cloridrato de cocaína. A primeira etapa para extrair a pasta de coca da folha pode ser realizada de 2 maneiras, utilizando solvente orgânico ou ácido. A técnica de extração utilizando ácido é considerada mais trabalhosa, porém foi desenvolvida devido ao uso restrito de solventes em algumas áreas produtoras de cocaína na América do Sul (CASALE & KLEIN, 1993).

A extração utilizando solvente inicia-se com a maceração das folhas e adição de uma base, geralmente óxido de cálcio, seguido do umedecimento das folhas com água. Adiciona-se o solvente orgânico, na maioria das vezes querosene, e esta mistura ficará descansando por cerca de 3 dias para que a cocaína seja extraída no solvente. Após este período a cocaína dissolvida é extraída do solvente através da adição de ácido sulfúrico, obtendo-se a solução aquosa de sulfato

de cocaína. Em seguida, adiciona-se uma base a esta solução normalmente óxido de cálcio ou hidróxido de sódio misturando lentamente até que ocorra a precipitação da mistura; este composto sólido é filtrado e seco obtendo-se a pasta de coca (CASALE & KLEIN, 1993; OLMEDO & HOFFMAN, 2005; EMCDDA, 2015).

Na técnica de extração utilizando ácido, as folhas secas são colocadas em um poço de maceração com solução contendo ácido sulfúrico diluído, em quantidade suficiente para cobri-las. As folhas de coca são “pisoteadas” pelos trabalhadores por cerca de 1 a 2 horas até se obter o suco ácido da coca, que é separado e filtrado para um poço decantador. Adiciona-se base para neutralizar o ácido sulfúrico remanescente e precipitar a solução, que é a pasta de coca, coalhada e crua. A partir deste ponto o querosene (em menor quantidade) é adicionado e o processo segue igual a extração com solvente (CASALE & KLEIN, 1993).

A segunda etapa consiste na remoção das impurezas da pasta, convertendo-a em base. Para isso a pasta de coca é reconstituída novamente em sulfato de cocaína através da adição de ácido sulfúrico, e a solução é titulada com permanganato de potássio, que funciona como agente oxidante, precipitando as impurezas em dióxido de manganês (sólidos de cor marrom escuro). As precipitações são filtradas, isolando a solução oxidada de sulfato de cocaína e adiciona-se amônia até que comecem as precipitações da base purificada. Após o processo de filtragem e secagem obtém-se a base de coca (CASALE & KLEIN, 1993; EMCDDA, 2015).

Nos locais onde se realiza a terceira etapa deste processo, ou seja, a conversão da base em cloridrato de cocaína pode existir controle rigoroso na qualidade do produto que será utilizado; muitas vezes a base é reoxidada com permanganato antes de sua conversão para cloridrato. Existe mais do que uma maneira de se realizar esta etapa, porém a forma mais comum consiste em diluir a base de coca em éter dietílico com filtragem posterior para remover quaisquer impurezas insolúveis; em seguida adiciona-se com agitação, volume igual de acetona contendo quantidade estequiométrica de ácido clorídrico. A partir deste ponto cristais brancos de característica brilhante e escamosa começam a precipitar da solução, processo que leva cerca de 3h à 6h e pode ser chamado de cristalização. Após o término do processo de cristalização o produto final é filtrado, seco e embalado. Este produto é um sal cloridrato em forma de pó branco que pode ser inalado, aplicado topicamente em membranas mucosas, diluído em água e injetado ou ingerido (CASALE & KLEIN, 1993; OLMEDO & HOFFMAN, 2005; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

O *crack* surgiu na segunda metade da década de 1980 e é uma forma de cocaína que possibilita que a droga seja fumada. É obtido através do aquecimento do cloridrato de cocaína geralmente com bicarbonato de sódio, formando uma pedra cristalizada rígida, que quando aquecida emite um som de “estalo”, que dá origem ao seu nome. Sua pureza através deste processo

pode chegar a 100%, porém, devido a não remoção completa dos contaminantes presentes em decorrência das adulterações realizadas pelo produtor, ela pode também ser menor do que 20% (ELLENHORN et al, 1997; TERRA FILHO et al, 2004; OLMEDO & HOFFMAN, 2005; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

1.1. Panorama mundial e nacional

As intoxicações decorrentes do uso de drogas de abuso representam atualmente grave problema para a saúde pública. Segundo o *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) em seu relatório publicado em 2015, estima-se que, no mundo, 246 milhões de pessoas com idades entre 15-64 anos já usaram algum tipo de droga de abuso; dentre os principais agentes envolvidos destaca-se a cocaína. Estima-se que em torno de 17 milhões de pessoas no mundo usem cocaína. Enquanto em países da Europa e da América do Norte o consumo de cocaína vem diminuindo, em países da América do Sul ele continua crescendo, sendo o Brasil considerado o maior mercado deste continente (UNODC, 2015).

De acordo com o segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II LENAD) realizado em 2012 e publicado em 2014, estima-se que 3,6% da população adolescente no Brasil e 5,4% da população adulta já tenha feito uso pelo menos uma vez na vida de cocaína ou *crack*. Este foi um estudo probabilístico domiciliar, onde a população que vive em situação de rua não estava incluída.

Nos anos de 2016 e 2017 foram notificados ao Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) 102.240 e 105.973 casos respectivamente suspeitos de intoxicação exógena no Brasil, sendo as drogas de abuso responsáveis por 13.005 (12,7%) e 13.848 (13%) casos respectivamente (SINAN, 2018). O Centro de controle de intoxicações da cidade de São Paulo (CCI-SP), que fica localizado no Hospital municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya (HMARS), e funciona como serviço de referência para orientação de condutas em casos de intoxicação no município, região metropolitana, interior e outros estados, atendeu respectivamente no mesmo período por meio presencial 799 e 954 casos de exposição a substâncias químicas, sendo destes 350 (43,8%) e 430 (45,3%) respectivamente devido ao uso de cocaína e/ou *crack* como único agente, ou em associação com outras drogas de abuso como bebida alcoólica e maconha (DATATOX, 2018).

Apesar de ter seu uso diminuído na Europa, a cocaína continua figurando como uma das principais substâncias ilícitas responsável por idas ao Pronto Socorro (PS). Segundo o levantamento realizado por Dines et al. (2015), em que foram coletados durante período de 12 meses, dados de atendimentos em PS devido ao uso de drogas de abuso em 10 países da Europa,

17,3% dos atendimentos identificados foram em decorrência de intoxicação por cocaína, ficando atrás apenas da heroína (24,3%) como principal substância envolvida nestes casos.

1.2. Toxicocinética

A cocaína é rapidamente absorvida por todas as vias de administração/exposição frequentemente utilizadas para seu consumo. O início dos efeitos acontece com menos de um minuto quando injetada ou fumada com pico de ação entre três a cinco minutos e duração de efeito de 30 a 60 minutos. Quando aspirada por via intranasal, o início de ação ocorre de um a cinco minutos, com pico de 20 a 30 minutos e duração de efeito de 60 a 120 minutos; quando ingerida, seus efeitos se iniciam após cerca trinta minutos a uma hora, com pico entre 60 a 90 minutos e duração de efeito desconhecida (**Tabela 1**). Tanto para a cocaína aspirada por via intranasal, quanto para a ingerida, o tempo de início dos efeitos é prolongado devido à sua propriedade vasoconstritora (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; ZIMMERMAN, 2012; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Tabela 1. Cinética da cocaína pelas principais vias de exposição

Via de exposição	Início do efeito	Pico do efeito	Duração do efeito
Intranasal	1-5 minutos	20-30 minutos	60-120 minutos
Respiratória (Fumada)	< 1 minuto	3-5 minutos	30-60 minutos
Intravenosa	< 1 minuto	3-5 minutos	30-60 minutos
Gastrointestinal	30-60 minutos	60-90 minutos	Desconhecida

Fonte: (PROSSER & HOFFMAN, 2015)

A biotransformação da cocaína é dependente de fatores genéticos e adquiridos; as três principais vias são bem definidas e seus principais produtos de biotransformação são norcocaína, ecgonina metil éster e benzoilecgonina (**Figura 1**). Cerca de 2 a 6% da cocaína é biotransformada em norcocaína resultante da mediação da cocaína pelo citocromo p-450 através da N-desmetilação direta. Essa substância pode atravessar facilmente a barreira hemato-encefálica e causar efeitos tóxicos no Sistema Nervoso Central (SNC). A benzoilecgonina resulta da hidrólise espontânea ou por reação catalisada pelas carboxilesterases e é responsável por 29 a 45% da excreção urinária. Este composto é potente vasoconstritor e não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, porém parte de sua biotransformação pode acontecer na cocaína já presente no SNC. Por fim, a ecgonina metil éster, resultante da hidrólise do grupo benzoato da cocaína por ação de

colinesterases plasmáticas e hepáticas, é responsável por 32 a 49% da excreção urinária da droga, não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, e alguns autores defendem a hipótese de que ela tenha pouca ou nenhuma atividade farmacológica (CHASIN et al, 2014; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

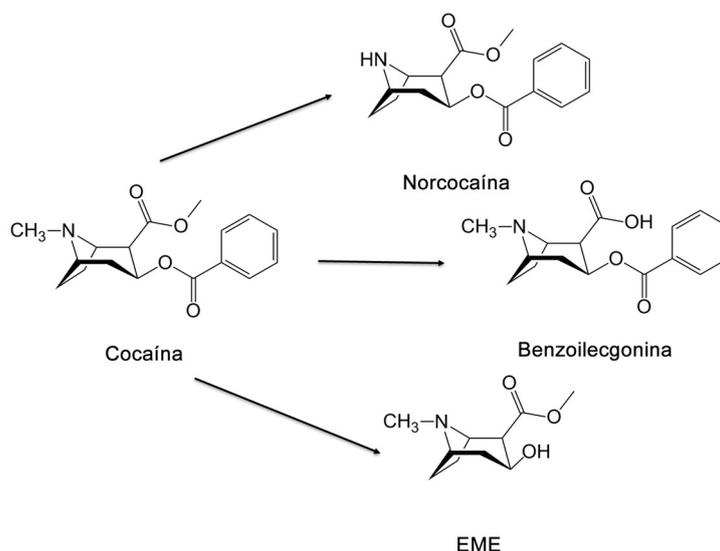
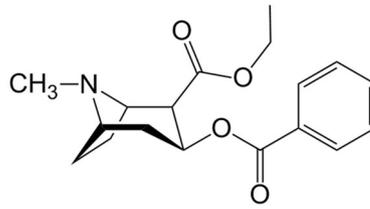


Figura 1. Cocaína e seus principais produtos de biotransformação. EME: Ecgonina metil éster.

A cocaína é rapidamente eliminada do organismo, tendo meia-vida em torno de 1-2h. Cerca de 1-5% da droga é eliminada inalterada na urina, entretanto seus principais produtos de biotransformação a benzoilecgonina e a ecgonina metil éster, que representam juntos cerca de 80-90% da droga eliminada na urina, podem ter meia-vida de até 8h após dose aguda única (JATLOW, 1988; UGES et al, 2008).

O consumo de cocaína em associação com etanol é uma ocorrência comum; estima-se que 500.000 atendimentos ao ano em serviços de emergência nos Estados Unidos, são em decorrência do uso de cocaína, e em 34% existe o uso concomitante de bebida alcóolica. Nestas situações, existe a formação hepática do produto de transesterificação ativo denominado cocaetileno (**Figura 2**), que é formado através da transesterificação etílica do grupo carboximetila da cocaína em carboxietila na presença de etanol mediada por carboxilesterases. O cocaetileno possui ação farmacológica semelhante à da cocaína, porém com meia-vida maior de aproximadamente 2,5 horas (McCANCE et al, 1995; CHASIN et al, 2014; FETTIPLACE et al, 2015; STANKOWSKI et al, 2015).



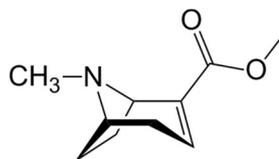
Cocaetileno

Figura 2. Cocaetileno

Essa associação pode também levar ao aumento da concentração máxima de cocaína e norcocaína no organismo, devido à diminuição de sua biotransformação, enquanto houver a produção de cocaetileno. Estudos mostram que cerca de 17% da cocaína administrada por via endovenosa é convertida em cocaetileno na presença de etanol. Portanto, mesmo o cocaetileno possuindo maior tempo de meia-vida comparado com a cocaína, ele não atinge altos picos de concentração devido sua baixa taxa de conversão (LANGE & HILLIS, 2001; HARRIS et al, 2003; LAIZURE & PARKER, 2009).

Em seu estudo McCance-Katz et al. (1998) dividiu os voluntários em 2 grupos e administraram cocaína com placebo e cocaína com álcool. Observou-se que o grupo que recebeu cocaína com álcool, apresentou concentração máxima de cocaína superior ao grupo controle, respectivamente 893 ng/mL e 754 ng/mL. A concentração máxima de cocaetileno foi de 114 ng/mL com meia-vida de 156 minutos, mostrando a maior meia-vida desta substância em relação a cocaína, que neste grupo foi de 85 minutos.

Quando o *crack* é fumado surge um biomarcador específico desta via de exposição denominado anidroecgonina metil éster (AEME), que é o principal produto da pirólise da cocaína (**Figura 3**). A cocaína fumada é rapidamente absorvida pelos pulmões, podendo chegar ao cérebro mais rapidamente do que por qualquer outra via. Estima-se que 50-80% da cocaína na forma de *crack* é convertida em AEME quando aquecida entre 255 °C - 420 °C, podendo essa taxa ser maior se aquecida a temperaturas mais altas. Existe evidência na literatura através de alguns estudos epidemiológicos, e estudos em modelo animal, de que o AEME é neurotóxico (ELLENHORN et al, 1997; GARCIA et al, 2012; CHASIN, 2014).



AEME

Figura 3. Anidroecegonina metil éster (AEME)

1.3. Fisiopatologia e manifestações clínicas

A cocaína é capaz de produzir efeitos anestésicos locais, vasoconstritor, estimulação de SNC, bloqueio da captação de catecolaminas e de alteração dos mecanismos pró-trombóticos. As manifestações clínicas presentes nas intoxicações incluem midríase, distúrbios de comportamento, sudorese, agitação, delírio, psicose, hipertensão, taquicardia, taquipneia e hipertermia. Este conjunto de sinais e sintomas fazem parte de uma síndrome tóxica, denominada simpatomimética, que se desenvolve imediatamente após o uso da cocaína, porém as complicações de isquemia tissular podem acontecer após algumas horas ou até mesmo alguns dias depois do último uso de cocaína (BENOWITZ, 2012; ZIMMERMAN, 2012).

No sistema nervoso central (SNC) a cocaína bloqueia a captação de catecolaminas, causando um estado de estimulação simpática generalizada, efeito semelhante ao causado pelas anfetaminas. Embora muita ênfase seja atribuída a este efeito, ele é insuficiente para justificar a quantidade de manifestações clínicas que podem acontecer após uma intoxicação aguda. As manifestações do SNC que podem se apresentar nas intoxicações são euforia, ansiedade, agitação, delírio, psicose, tremores, rigidez muscular, hiperatividade e convulsões (BENOWITZ, 2012; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Sintomas como déficits neurológicos focais, anormalidades comportamentais persistentes, convulsões e coma devem ser sempre avaliados com cautela, pois podem ser indicativos de evento neurológico grave, como isquemia cerebral ou sangramento intraparenquimatoso na presença ou não de aneurisma cerebral (PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Efeitos cardiovasculares estão associados a complicações como isquemia e infarto do miocárdio, que são causadas devido ao aumento na demanda de oxigênio pelo coração em decorrência da hipertensão, da taquicardia, do aumento na contratilidade e pela diminuição no aporte de oxigênio causado pela profunda vasoconstrição induzida pela norepinefrina, que exerce efeito direto sobre os vasos sanguíneos. Também pode causar arritmias cardíacas devido ao bloqueio de canais de sódio e potássio, que é efeito semelhante a outros anestésicos locais. Essa

arritmia é semelhante àquela causada por antidepressivos tricíclicos, caracterizada por prolongamento dos intervalos QRS e QT no eletrocardiograma. O desconforto e a dor torácica são importantes queixas em usuários de cocaína, pois esta substância faz parte das etiologias relacionadas a síndrome coronariana aguda de causa não aterosclerótica. Entretanto, outras hipóteses diagnósticas devem ser consideradas, como doenças de etiologia pulmonar, abdominal, infecciosa, vascular e traumas (JONES & WEIR, 2005; McCORD et al, 2008; SILVEIRA et al, 2009; BENOWITZ, 2012; STANKOWSKI et al, 2015).

Sintomas pulmonares como broncoespasmo, geralmente estão associados ao uso da cocaína fumada (*crack*), mas não relacionado somente a via de exposição, mas também a dose, tempo de uso, presença de adulterantes, exposição a microrganismos que podem causar outras doenças, além do nível de tolerância individual a exposição de cada usuário. Embora sejam raras, manifestações como o enfisema subcutâneo e pneumomediastino podem acontecer com o uso do *crack*, e estes diagnósticos devem ser considerados em pacientes que apresentam dor torácica relacionada ao seu uso. O pulmão de *crack* é o termo utilizado para definir uma síndrome pulmonar aguda caracterizada por febre, hemoptise, hipóxia, lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória, estes sintomas podem ser justificados devido a anóxia por vasoconstrição pulmonar causada pela cocaína, efeito tóxico direto ao endotélio alveolar e ao epitélio brônquico, e a reações de hipersensibilidade causadas pelos componentes da cocaína (TERRA FILHO et al, 2004; PROSSER & HOFFMAN, 2015; SOARES & ALLI, 2015).

Independente da via de exposição, a cocaína produz efeitos adversos pulmonares, e na maioria das vezes os sintomas não são específicos, mas a expectoração de escarro carbonáceo (material escurecido devido a produto residual de combustão) é uma característica peculiar dos usuários de *crack* (TERRA FILHO et al, 2004).

Os efeitos hematológicos em curto prazo estão associados à trombogênese devido ao aumento da agregação plaquetária. Contribui também com a aceleração da aterosclerose, podendo ser, em longo prazo, outro fator responsável pela isquemia e infarto do miocárdio em usuários crônicos (REZKALLA et al, 1993; JONES & WEIR, 2005; McCORD et al, 2008; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Outras complicações que podem ser observadas nas intoxicações são a dor abdominal, que pode estar relacionada à trombose ou isquemia mesentérica; sintomas neuropsiquiátricos como agitação, confusão, comportamento agressivo, desorientação e alucinações; sintomas causados pela hipertermia como agitação, convulsões, trauma e rabdomiólise que associada ao efeito de vasoconstrição da cocaína pode levar a um quadro de insuficiência renal aguda (PROSSER & HOFFMAN, 2015, ZIMMERMAN, 2012).

Existem diversos fatores que podem influenciar na evolução das intoxicações por cocaína como a frequência do uso, via de administração, a apresentação e a quantidade utilizada, fatores individuais genéticos e adquiridos, como a baixa atividade das colinesterases plasmáticas que podem aumentar a sensibilidade à cocaína, e a associação com outras substâncias, principalmente com o etanol devido ao seu produto de biotransformação cocaetileno tão tóxico quanto à cocaína (WILLIAMS et al, 2000; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Segundo Blaho et al. (2000) pouco se sabe sobre a relação dose e efeito nas intoxicações por cocaína em pacientes que a utilizam de forma crônica. Em seu estudo foram incluídos 111 pacientes admitidos em PS, destes, 23 pacientes necessitaram de internação sendo a taquicardia, hipertensão e agitação os principais motivos para admissão. A concentração sanguínea média de cocaína para esses pacientes foi de 0,33 mg/L e 0,035 mg/L para cocaetileno, que se mostra maior do que a média dos pacientes dispensados diretamente do PS, que foi de 0,29 mg/L para cocaína e 0,008 mg/L para cocaetileno. Entretanto, o autor não encontrou significância estatística para este resultado.

Em uma revisão de registros de análises *post-mortem* (n = 99), Karch et al. (1998) dividiu os casos incluídos em 2 grupos; grupo CTOX - mortes relacionadas diretamente a cocaína; e grupo TRAU - mortes onde a cocaína foi um achado incidental. A concentração sanguínea média de cocaína no Grupo CTOX foi de 1,12 mg/L e 0,487 mg/L para o grupo TRAU. Cocaetileno não foi analisado. Alterações cardíacas crônicas podem explicar porque a mesma dose de cocaína pode ser inócua em um indivíduo e causar complicações graves em outros. Medidas isoladas de cocaína *post-mortem* não devem ser utilizadas para determinar ou predizer toxicidade, uma vez que a tolerância individual não pode ser considerada, e a redistribuição e o metabolismo *post-mortem* podem resultar em aumento ou diminuição dos níveis sanguíneos (KARCH et al, 1998).

Embora sejam controversas, informações disponíveis de análises *post-mortem* reforçam a hipótese de que exista associação entre a concentração sanguínea de cocaína e a gravidade dos sintomas. Em seu relato de caso de uma intoxicação em *body-packer*, termo utilizado para definir pessoas que ingerem cocaína e/ou heroína para transportá-las de um lugar para o outro, de Prost et al. (2010) descreve um paciente que desenvolve subitamente taquicardia, hipertensão e midríase, evoluindo para complicações neurológicas e cardíacas com parada cardiorrespiratória em assistolia. A primeira coleta de amostras foi realizada com 1h do início dos sintomas e mostrou concentração sanguínea de cocaína de 1,66 mg/L, valor 6 a 10 vezes maior do que os valores encontrados em pacientes atendidos no PS (BLAHO et al, 2000; HANTSON et al, 2011).

Em seu relato de caso, Hantson et al. (2011) descreve um *body-packer* que desenvolveu taquicardia com alterações eletrocardiográficas, hipertensão e agitação intensa após ser admitido

em Unidade de Terapia Intensiva. Uma hora após o início dos sintomas, foram coletadas amostras de sangue, que mostraram concentração sanguínea de cocaína de 0,594 mg/L.

Brajkovic et al. (2016) descrevem um *body-packer* admitido em parada cardio-respiratória que não respondeu as medidas de ressuscitação cardio-pulmonar, evoluindo a óbito pouco tempo após a admissão. Amostras de sangue mostraram alta concentração de cocaína com 5,19 mg/L.

Estima-se que concentrações sanguíneas de cocaína a partir 0,25 mg/L são suficientes para gerar sintomas de intoxicação e que concentrações acima de 1 mg/L podem levar a morte (UGES et al, 2008; BRAJKOVIC et al, 2016).

O cocaetileno possui efeitos similares aos da cocaína, porém apresenta cinética diferente; esta característica é justificada não só pela sua meia-vida prolongada, mas também pela sua contínua produção enquanto o etanol está presente no organismo. Esta substância também inibe a captação de catecolaminas, levando a exacerbação da síndrome simpatomimética e aumentando os efeitos cardiovasculares. Ele promove também aumento da euforia e da sensação de bem-estar, podendo estes efeitos estimular a ingestão de grandes quantidades destas duas substâncias, levando o indivíduo a perder sua capacidade de julgamento (McCANCE et al, 1995; McCANCE-KATZ et al, 1998). Embora estudos em modelo animal mostrem que o cocaetileno é mais letal do que a cocaína ou etanol sozinhos, estudos em humanos ainda são controversos (BLAHO et al, 2000; JONES & WEIR, 2005).

As consequências causadas no miocárdio pelo uso concomitante de cocaína e álcool já são bem conhecidas, porém existe forte evidência na literatura de que o cocaetileno exerça efeito importante ao nível de SNC, e aumente consideravelmente o risco de hepatotoxicidade e de morte súbita em usuários crônicos, comparado com o uso isolado de cocaína ou álcool. O mecanismo de ação no SNC não é totalmente estabelecido, mas acredita-se que o cocaetileno haja em sinergismo com a cocaína, bloqueando a recaptção de neurotransmissores, especialmente dopamina (PONSODA et al, 1999; HARRIS, 2003; PEREIRA et al, 2015).

1.4. Diagnóstico da intoxicação

A principal forma de diagnóstico da intoxicação por cocaína e da avaliação de sua gravidade é através da história de uso recente e do exame físico do paciente, que revela sinais de síndrome simpatomimética facilmente detectada mesmo nas intoxicações leves. Sintomas de hipertermia são mais ameaçadores do que a hipertensão e a taquicardia, portanto essas informações devem ser obtidas o mais precoce possível para tratamento adequado (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; McCORD et al, 2008).

Pouco mais de 50% dos pacientes atendidos em PS relatam espontaneamente o uso de cocaína, e dentre os exames específicos para sua detecção, o mais disponível e amplamente utilizado em laboratórios de toxicologia é a determinação qualitativa realizada em urina, onde se detecta um de seus produtos de biotransformação, a benzoilecgonina. Esse exame é útil para diagnóstico de exposição recente quando existe a suspeita e essa informação não está presente. Contudo, não tem relevância quanto ao prognóstico ou tratamento dos pacientes, pois é uma amostra inadequada para se estimar um período de uso, uma vez que possui janela de detecção de aproximadamente 72h (McCORD et al, 2008; PROSSER & HOFFMAN, 2015; STANKOWSKI et al, 2015).

Para se tentar correlacionar estado clínico do paciente e a concentração de cocaína, o sangue é a matriz biológica apropriada. Análises em amostras de sangue podem confirmar o uso recente da substância ou se o indivíduo estava sob algum efeito dela no momento da coleta das amostras (OLIVEIRA, 2007). Entretanto exames para determinação dos níveis sanguíneos de cocaína podem não estar disponíveis de rotina nos laboratórios de urgência (BENOWITZ, 2012).

Alterações eletrocardiográficas acompanhadas de dor torácica em pacientes jovens são sugestivos do uso de cocaína, porém o eletrocardiograma (ECG) tem um baixo valor preditivo para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Anormalidades no ECG são manifestações comuns em pacientes admitidos no PS após uso de cocaína, e podem ser facilmente interpretadas de forma equivocada como IAM (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; BENOWITZ, 2012).

Segundo Hollander et al. (1994), em seu estudo denominado *Cocaine Associated Chest Pain*, o ECG mostrou sensibilidade em torno de 36% para detectar isquemia, predizer ou confirmar o IAM, e apenas 6% dos pacientes que deram entrada no PS com história de dor torácica associada ao uso de cocaína tiveram o diagnóstico de IAM confirmado.

A interpretação dos valores das enzimas creatinofosfoquinase (CPK) e isoenzima MB da creatinoquinase (CKMB) também deve ser criteriosa, pois sua elevação em intoxicações por cocaína pode estar associada a outros fatores como a degradação muscular devido à rabdomiólise. A troponina I cardíaca se mostra um marcador de lesão miocárdica mais específico para o diagnóstico de IAM associado ao uso de cocaína, seja ele recente ou tardio, pois não sofre reação cruzada com a troponina I músculo-esquelética (LANGE & HILLIS, 2001; JONES & WEIR, 2005; OLMEDO & HOFFMAN, 2005; SILVEIRA et al, 2009; BENOWITZ, 2012).

Portanto, a estratificação de risco e o diagnóstico de IAM relacionado à cocaína devem ser baseados nas alterações eletrocardiográficas e um resultado positivo para troponina I cardíaca (McCORD et al, 2008).

Exames de imagem, como raio-x e tomografia computadorizada, podem ser úteis na realização do diagnóstico diferencial, principalmente de dor torácica, e na identificação de *body packers* (OLMEDO & HOFFMAN, 2005; HANTSON et al, 2011).

Outras causas tóxicas que podem ser consideradas como diagnóstico diferencial da intoxicação por cocaína, são outros agentes simpatomiméticos como anfetaminas e metanfetaminas, síndrome neuroléptica maligna e síndrome serotoninérgica. Como causa não tóxica deve-se considerar a hipótese diagnóstica de hipertireoidismo e síndromes de abstinência (CETARUK, 2000).

1.5. Tratamento

Como em qualquer intoxicação, o objetivo inicial do tratamento deverá ser a estabilização clínica do paciente, por meio da manutenção das funções de circulação, via aérea e respiração. Caso o paciente apresente hipotensão, deve-se administrar soro fisiológico 0,9%, visto que muitas vezes o paciente perde volume devido à hipertermia e a diaforese, e como geralmente fazem pouca ingestão de líquidos por via oral, esses pacientes necessitam de ressuscitação volêmica agressiva (PROSSER & HOFFMAN, 2015).

Para tratamento inicial da síndrome simpatomimética, o fármaco de escolha é o diazepam, uma vez que possui início de ação rápido e de curta duração em dose única, podendo ser de longa duração em doses repetidas. A dose inicial é de 5-10 mg, podendo ser repetida a cada 3-5 minutos e aumentada conforme necessário; doses maiores em torno de 1 mg/kg de diazepam podem ser necessárias devido a alterações em receptores de benzodiazepínicos causados pela intoxicação por cocaína. O diazepam é seguro para exercer efeito sedativo ao sistema nervoso central prevenindo e tratando convulsões, diminuindo a agitação, e conseqüentemente normalizando a frequência cardíaca, a pressão arterial e a temperatura. Em caso de falha na terapia com o diazepam, outros benzodiazepínicos podem ser utilizados como o midazolam e o lorazepam. Se mesmo assim os sintomas forem refratários, recomenda-se o uso de propofol ou barbitúricos. Os antipsicóticos derivados de fenotiazinas e butirofenonas estão contraindicados, pois eles podem exacerbar os sintomas da intoxicação, causar convulsões, arritmias e distonias musculares (HOFFMAN et al, 2011; PROSSER & HOFFMAN, 2015).

A hipertermia deve ser reconhecida e tratada precocemente; temperaturas acima de 41 °C são indicativo de gravidade, e acima de 43 °C o prognóstico é reservado. O tratamento da hipertermia grave consiste em imersão em água fria e sedação do paciente. Antipiréticos também podem ser úteis no tratamento, porém não são prioridade (OLMEDO & HOFFMAN, 2005).

Se a taquicardia se apresentar com prolongamento do intervalo QRS causada pelo bloqueio dos canais de sódio, o fármaco de escolha é o bicarbonato de sódio, que pode ser substituído pela lidocaína em casos de taquiarritmia com complexo muito alargado (BENOWITZ, 2012; PROSSER & HOFFMAN, 2015; STANKOWSKI et al, 2015).

Pacientes que apresentarem dor torácica, angina instável ou IAM após uso de cocaína, devem ser tratados similarmente às síndromes coronarianas agudas suspeitas ou confirmadas, com uma exceção: eles devem receber benzodiazepínico endovenoso de forma precoce, pois ele alivia o desconforto torácico e exerce efeitos benéficos na hemodinâmica cardíaca. A administração de morfina, oxigênio, nitroglicerina e antiagregante plaquetário (MONA) deverá ser mantida. Complicações neuropsiquiátricas e cardíacas estão inter-relacionadas, portanto a diminuição da estimulação do SNC pode interferir indiretamente na melhora da toxicidade cardíaca. Sintomas de hipertensão e taquicardia deverão ser tratados apenas se forem refratários ao benzodiazepínico. O uso de betabloqueadores está contra-indicado devido ao risco de efeito paradoxal. Uma vez que esses receptores são mediadores de vasodilatação, e que a cocaína age estimulando receptores alfa-adrenérgicos, bloquear os receptores beta-adrenérgicos deixa os receptores alfa sem oposição, aumentando a hipertensão, a taquicardia e a vasoconstrição sistêmica e coronariana. Embora alguns autores proponham o uso de labetalol, por possuir ação em receptores alfa e beta-adrenérgicos, estudos clínicos não comprovaram sua eficácia em diminuir a estimulação e a vasoconstrição coronariana (McCORD et al, 2008; SILVEIRA et al, 2009; SCHWARTZ et al, 2010; PROSSER & HOFFMAN, 2015; STANKOWSKI et al, 2015).

Em seu relato, Fareed et al. (2007), descreve um paciente de 54 anos admitido com queixa de dor torácica após uso de cocaína, que recebeu além das medidas habituais para tratamento da síndrome coronariana aguda, incluindo benzodiazepínicos, 2 doses de metoprolol 2,5 mg devido taquicardia persistente 2h após sua admissão no PS. Dez minutos após a segunda dose, paciente refere piora da dor (10/10 em intensidade) e rápida deterioração clínica, evoluindo com parada cardio-respiratória em atividade elétrica sem pulso, sem resposta as medidas de ressuscitação.

Apesar de sempre sugerida a contra-indicação do uso de betabloqueadores, em pacientes com dor torácica relacionada ao uso de cocaína, não existe evidência suficiente na literatura que comprove os riscos de seu uso, porém existem relatos de caso que sugerem essa hipótese. Em revisão sistemática de literatura realizada por Richards et al. (2016), o autor refere que mesmo existindo poucos relatos de efeito adverso grave, após o uso de betabloqueador em intoxicações por cocaína, muitos médicos defendem a contra-indicação absoluta de seu uso nesta situação. Mesmo assim, muitos ignoram esta recomendação e o autor descreve que de 1744 pacientes identificados nesta revisão, foram observadas apenas 7 reações adversas relacionadas a “falta de

oposição aos receptores alfa” e todos os casos relacionados ao uso de betabloqueadores “puros” e nenhum caso de betabloqueador “misto” (como o labetalol).

Pacientes que apresentem dor torácica associada à cocaína sem fatores de risco para doença cardiovascular conhecidos, com ECG, enzimas e troponina cardíaca normais, deverão ser observados por período mínimo de 12 horas (PHANG & WOOD, 2014).

Nos casos de IAM com elevação do segmento ST a melhor opção para tratamento de reperfusão é a intervenção percutânea coronariana, devido ao alto índice de complicações associadas à administração de fibrinolíticos, que deverão ser usados apenas se a intervenção percutânea coronariana não estiver disponível (McCORD et al, 2008).

Em alguns casos, a instabilidade hemodinâmica pode ser refratária aos tratamentos convencionais. Alguns estudos sugerem para esta situação o uso da emulsão lipídica (EL) como antídoto para intoxicações por cocaína, devido sua baixa incidência de efeitos adversos. Acredita-se que a EL possa reduzir a concentração de cocaína circulante funcionando como um “dissipador lipídico” sequestrando xenobióticos lipofílicos, como a cocaína, criando gradiente para fora dos órgãos alvo além de melhorar a função miocárdica, agindo como um cardiotônico. Seu uso poderia diminuir a morbidade e a mortalidade dessas intoxicações, porém os resultados encontrados na literatura ainda são controversos, prevalecendo a recomendação de nunca utilizar esta terapia como primeira escolha. Outros tratamentos como o uso de benzodiazepínicos possuem melhor evidência de eficácia comparado com a EL (JAMATY et al, 2010; CONNORS & HOFFMAN, 2013; FETTIPLACE et al, 2015; GOSSELIN et al, 2016; RICHARDS et al, 2016).

Neste contexto, existem poucos estudos realizados que correlacionem a concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade de suas manifestações clínicas, em populações que a utilizam como droga de abuso, e que envolvam pacientes atendidos em PS, setor que pode ser uma fonte importante de informações sobre problemas de saúde relacionados ao uso de cocaína. A maior parte dos estudos disponíveis deriva de análises *post-mortem*, onde não está claro que exista relação entre a concentração sanguínea de cocaína e suas manifestações clínicas, e de relatos de caso de *body-packers* (BLAHO et al, 2000; WILLIAMS et al, 2000; HANTSON et al 2011; BODMER et al, 2014).

Exames qualitativos para sua detecção em urina são amplamente disponíveis, devido sua facilidade de realização e seu baixo custo, porém análises em sangue são as mais adequadas para se determinar correlação entre nível sérico e manifestações clínicas, e podem ser um fator preditivo de gravidade em pacientes que se apresentem com complicações, como a dor torácica relacionada ao uso de cocaína que pode estar ou não associada a um quadro de IAM.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi verificar se existe relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno, com a gravidade das manifestações clínicas, em amostras de sangue coletadas de pacientes atendidos pelo Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo, com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína, entre os meses de dezembro de 2015 a junho de 2017.

2.1. Objetivos específicos

- Identificar e descrever o perfil dos pacientes incluídos no estudo de acordo com as características sociodemográficas e de saúde no momento da internação;
- Verificar a gravidade das intoxicações a partir do *Stimulant Intoxication Scale* como *score* para avaliação;
- Analisar e discutir possíveis associações entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno, com a gravidade das manifestações clínicas;

3. POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1. Descrição do estudo

Tratou-se de um estudo transversal, realizado com pacientes atendidos pelo CCI-SP no PS do HMARS entre os meses de dezembro de 2015 e junho de 2017. Todas as informações referentes às características sociodemográficas (idade e sexo) e da internação (tipo de ocorrência, circunstância, via de exposição, manifestações clínicas, evolução do caso e exames laboratoriais específicos para IAM) foram obtidas no momento do atendimento inicial junto ao preenchimento da ficha de atendimento hospitalar (**Anexo I**) que contempla toda esta informação durante o período de observação/internação hospitalar, não se fazendo necessário o uso de ficha adicional para coleta de dados.

As amostras de sangue foram coletadas em tubo seco, e de urina em frasco coletor para urina no momento do atendimento e foram imediatamente encaminhadas para o Laboratório de Análises Toxicológicas (LAT) do CCI-SP, para realização de triagem em urina. Uma vez positiva para cocaína, essa matriz, bem como a amostra de sangue foram acondicionadas em *freezer* para posterior encaminhamento ao Laboratório de Análises Toxicológicas da Universidade de São Paulo (LAT-USP), para avaliação quantitativa através de técnicas cromatográficas

3.2. População de estudo

3.2.1. Critério de Inclusão

Pacientes com idade superior a 18 anos admitidos no PS do HMARS, de ambos os sexos, com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína e/ou *crack* (n = 84), tiveram amostras de sangue e urina coletadas. Foram selecionados os pacientes com resultado de triagem em urina positivo para cocaína, e que consentiram em participar voluntariamente do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo II**). Aqueles que estavam em estado inconsciente, porém acompanhados de um responsável legal e o mesmo autorizou a coleta do material por meio da assinatura do termo de consentimento, também foram incluídos.

O projeto foi submetido à Comissão de Ética Médica do Hospital Dr. Arthur Ribeiro de Saboya com aprovação em setembro de 2015 sob ofício número 011/CEM/HMARS-2015 (**Anexo III**) e também ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP com aprovação em dezembro de 2015 sob número do parecer: 1.450.361 (**Anexo IV**).

Os pacientes foram incluídos sequencialmente, perdas ocorreram em decorrência da evasão do paciente antes da coleta das amostras e/ou assinatura do termo de consentimento, recusa de consentimento e pacientes menores de 18 anos. Os pacientes foram divididos conforme os grupos a seguir:

GRUPO A: Pacientes com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína/*crack* isolado com teste de triagem positivo em urina.

GRUPO B: Pacientes com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína/*crack* com teste de triagem positivo em urina e que tiveram determinação de etanol positiva em sangue.

3.2.2. Critério de Exclusão

Pacientes que tiverem associação com outras substâncias estimulantes como anfetaminas, identificado através da história informada ou da triagem em urina positiva para tais substâncias.

3.3. Descrição analítica

Para realização do teste de triagem em urina para cocaína, foi utilizado o imunoensaio cromatográfico *Multi 12 drugs assure testé*[®] da empresa Assure Tech (Hangzhou, China), que possui *cut-off* para benzoilecgonina de 150 ng/mL.

Este estudo foi desenvolvido em conjunto com um trabalho de doutorado também realizado no LAT-USP, sendo os resultados das análises toxicológicas provenientes deste estudo. A pesquisadora responsável validou método em amostras de sangue para determinação de etanol por cromatografia gasosa com detector de ionização em chama (GC-FID), e de cocaína e cocaetileno por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Para determinação dos analitos cocaína e cocaetileno foi utilizada a técnica de extração líquido-líquido. Todos os reagentes e padrões analíticos foram obtidos das empresas Merck (Darmstadt, Alemanha) e Cerilant Corporation (Round Rock, EUA), respectivamente. Em resumo, uma alíquota de 500 µL de sangue foi transferida para um tubo de 15 mL e foram adicionados 500 µL de solução de NaOH (0,1 M), 50 µL de solução de padrão interno (PI) difenilamina (100 µg/mL), 3 mL de acetato de etila e 1 mL de hexano. A mistura foi agitada por 10 minutos à 1800 rpm e em seguida centrifugada por 10 minutos à 4000 rpm. A fase orgânica foi retirada e evaporada sobre fluxo de nitrogênio e o extrato seco ressuscendido em 50 µL de metanol. Após esse procedimento, alíquotas de 20 µL foram injetadas no equipamento de cromatografia descrito abaixo.

As análises foram realizadas utilizando o sistema analítico constituído por um cromatógrafo líquido com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD) série 2030LC 3D (Shimadzu, Japão). A separação cromatográfica foi realizada em uma coluna Luna C18 (2) 250 mm x 4,6 mm, ID, 5 µm, (Phenomenex, Torrance, CA) com uma pré-coluna C18 4,0 x 3,0 mm (Phenomenex, Torrance, CA) com o seguinte gradiente de eluição: água com ácido fosfórico (0,09%, v/v) (Solução A) e metanol (Solução B), a 40 °C, com fluxo de 0,5 mL/min (0 – 10 min, 15 – 45% de B; 10 – 48 min, 45 – 85% de B; 48 – 50 min, 85 – 15% de B; 50 – 60 min, 15% de B). O detector de DAD foi fixado em 230 nm para o monitoramento dos analitos. Os dados foram processados utilizando o software Lab. Solution Multi PDA (Shimadzu, Japão). Para ambos os analitos o limite de quantificação foi de 0,1 µg/mL

Para determinação sanguínea de etanol, o mesmo foi obtido da empresa Merck (>99.9%; Darmstadt, Alemanha), padrão interno n-propanol da empresa Sigma-Aldrich (>99%; St. Louis, EUA). A água utilizada foi deionizada em um sistema Milli-Q da empresa Millipore (Bedford, EUA).

Foi utilizada uma alíquota de 500 µL da amostra de sangue total transferida para um frasco de *headspace* de 10 mL, onde foram adicionados 500 µL de água deionizada e 1000 µL de n-propanol 0,6 g.L⁻¹ como padrão interno. O frasco foi lacrado utilizando tampa de alumínio com septo de borracha e colocado na estufa a 70 °C durante 30 minutos. Após esse período recolheu-se, com o auxílio de uma seringa *gas-tight*, 500 µL do vapor e injetou-se diretamente no equipamento de cromatografia gasosa série 6890 (Hewlett Packard, EUA), com detector de ionização em chama.

As análises foram realizadas sob as seguintes condições cromatográficas: coluna Poraplot-Q (10m x 0,32 mm x 5µm); gás de arraste: hidrogênio, a um fluxo de 1,5 mL.min⁻¹; temperatura do injetor: 250 °C; temperatura do detector: 280 °C; temperatura do forno: 120 °C (modo de operação isotérmica). Tempo total de corrida: 15 minutos. As injeções foram realizadas manualmente com uma seringa *gas-tight* de 500 µL (Hamilton, EUA). Os dados foram processados utilizando o software HPCHEM (Hewlett Packard, EUA). Para a obtenção dos cromatogramas, os dados brutos foram extraídos dos softwares de cada equipamento e plotados no programa Microsoft Excel® 2010. O limite de quantificação foi de 0,1 g/L.

3.4. Avaliação da gravidade

Para verificar a gravidade do quadro clínico, foi utilizado o *Stimulant Intoxication Scale* (SIS) desenvolvido por Blaho et al. (2000) que é um *score* de gravidade que avalia os dois

principais sistemas afetados pela intoxicação por cocaína o SNC e o Cardiovascular (CV), além da Temperatura Axilar (T) que é importante sinal vital indicativo de gravidade na intoxicação (**Tabela 2**). Esse *score* pode variar entre 0-20 pontos, sendo intoxicação leve de 0-6 pontos, moderada de 7-15 pontos e grave maior que 15 pontos. O *score* foi aplicado no momento da avaliação inicial do paciente, juntamente com a coleta das amostras de sangue.

Tabela 2. *Stimulant Intoxication Scale (SIS)*

Parâmetro	Pontos
Frequência cardíaca	
<80 bpm	0
81-110 bpm	1
111-150 bpm	2
>150 bpm	3
Total de pontos	
Pressão Sistólica	
<130 mmHg	0
131-150 mmHg	1
151-200 mmHg	2
>200 mmHg	3
Total de pontos	
Pressão Diastólica	
<80 mmHg	0
81-100 mmHg	1
101-130 mmHg	2
>130 mmHg	3
Total de pontos	
Orientação	
Orientado em tempo, local e espaço (3/3)	0
Orientado 2/3	1
Orientado 1/3	2
Desorientado	3
Total de pontos	
Estado Mental	
Calmo	0
Ansioso, trêmulo, paranoia	1
Agitação importante, alucinações	2
Agitação importante, necessitando de restrição	3
Convulsão ou coma	4
Total de pontos	
Temperatura	
<38° C	0
38.1-39° C	1
39.1-40° C	2
40.1-41° C	3
>41° C	4
Total de pontos	
Somatória de pontos	

Fonte: (BLAHO et al, 2000)

3.5. Análise estatística

Foi realizada análise descritiva para as variáveis categóricas, cujos dados estão apresentados como proporções, utilizando o *software* StataIC[®] 12.0 da empresa Statacorp LP (Texas, EUA). Nas comparações entre os grupos, foi utilizado o teste estatístico Qui-quadrado de Pearson (χ^2) para variáveis categóricas e t de Student para variáveis contínuas, com significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

Durante os meses de dezembro de 2015 a março de 2017 foram identificados 84 pacientes que preenchiam critério para inclusão no projeto. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram coletados os dados clínicos e epidemiológicos, bem como as amostras de sangue e urina. Após avaliação inicial, 03 pacientes foram excluídos por informarem exposição a outras substâncias estimulantes, restando 81 pacientes. Todas as amostras coletadas foram encaminhadas ao LAT-USP.

Dos 81 pacientes incluídos no estudo, 63 foram homens (77,8%) com média de idade de 32,5 anos \pm 8,5 (18 – 54). Os pacientes foram divididos em 2 grupos, sendo o **Grupo A** pacientes que utilizaram cocaína/*crack* sem associação com etanol e o **Grupo B** pacientes que utilizaram cocaína/*crack* em associação com etanol. Os resultados são descritos na **Tabela 3**.

4.1. Grupo A

Foram incluídos neste grupo 62 pacientes, sendo 48 homens (77,4%). A média de idade foi de 33 anos \pm 8,6 (18 – 54); em 57 casos (91,9%) os pacientes apresentavam sinais de síndrome simpatomimética e todos os casos envolveram a circunstância ‘abuso’, definido neste caso como o uso intencional de substâncias lícitas ou ilícitas com finalidade recreacional sem intenção suicida. A via de exposição mais comum a cocaína neste grupo de pacientes foi a intranasal com 48 casos (77,4%), seguido pela respiratória (exposição à cocaína na forma de *crack*) com 6 casos (9,7%). Em 17 casos neste grupo foi possível estimar o tempo decorrido entre a última exposição à cocaína e/ou *crack* e o atendimento médico, a média foi de 7,2h \pm 5,4 (2 – 24).

As principais manifestações clínicas encontradas neste grupo de pacientes (**Figura 4**) foram taquicardia em 31 casos (50%), mal-estar em 19 casos (30,6%), hipertensão em 17 casos (27,4%), dor torácica em 16 casos (25,8%) e agitação psicomotora 11 casos (17,7%). O SIS médio foi de 3,2 \pm 2,5 (0 – 13); 57 pacientes (91,9%) foram classificados como intoxicação leve e 5 (8,1%) como intoxicação moderada. Do total de pacientes incluídos neste grupo, 12 tiveram resultado positivo para cocaína em sangue, e 1 para cocaetileno. A concentração sanguínea média de cocaína foi de 0,31 μ g/mL \pm 0,37 (0,12 – 1,39) e o resultado da concentração de cocaetileno foi de 0,22 μ g/mL.

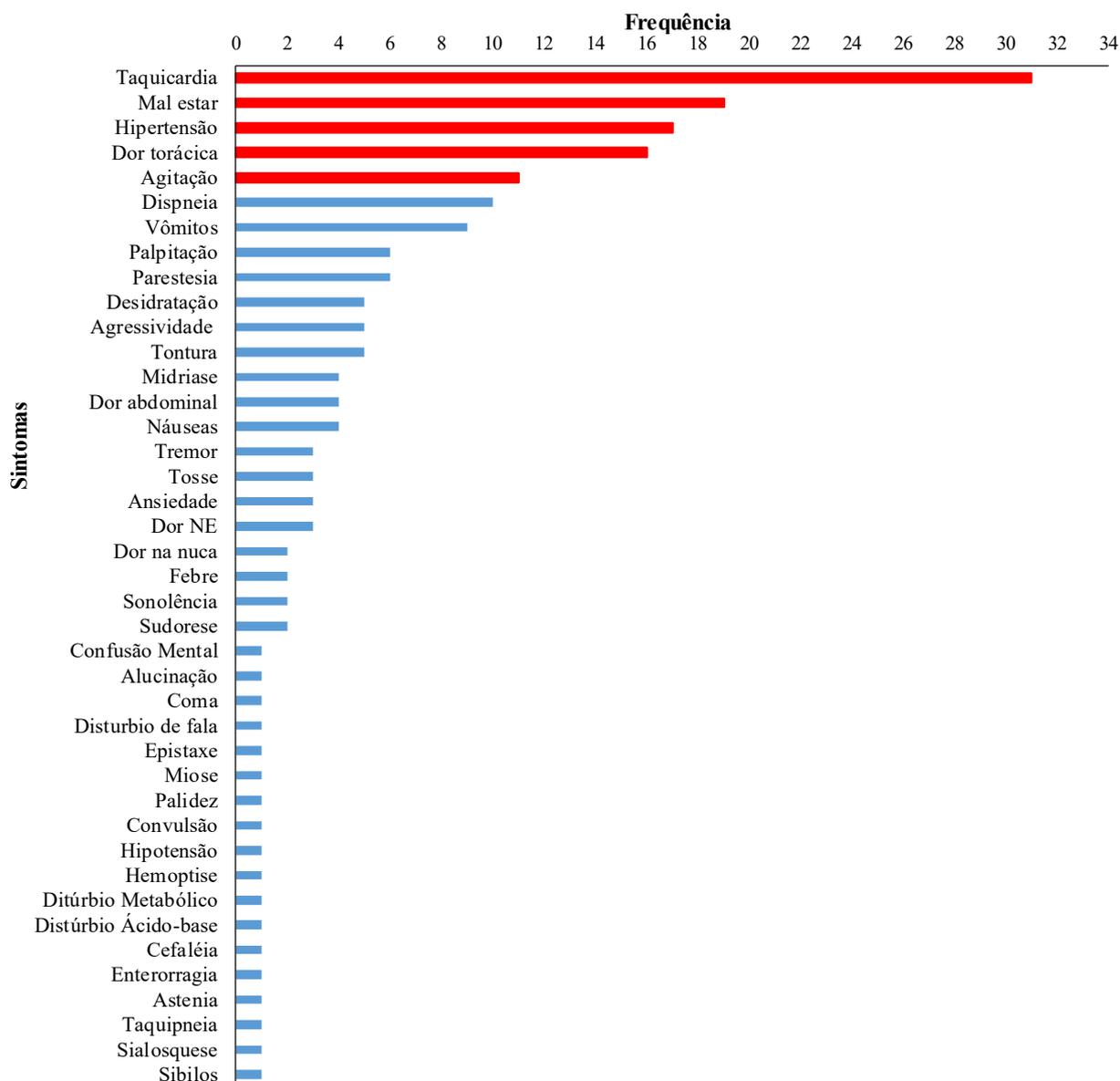


Figura 4. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no Grupo A

4.2. Grupo B

Do total de pacientes incluídos no estudo, 19 apresentaram determinação de etanol positiva em sangue, sendo 15 homens (78,9%). A média de idade foi de 30,9 anos \pm 8 (19 – 46); 19 pacientes (100%) apresentavam sinais de síndrome simpatomimética e envolveram a circunstância ‘abuso’. A via de exposição mais comum a cocaína neste grupo de pacientes foi a intranasal com 11 casos (57,9%) seguido pela respiratória e pela múltipla (intranasal e respiratória) com 3 casos (15,8%) cada. Em 6 casos neste grupo de pacientes, foi possível estimar o tempo decorrido entre a última exposição e o atendimento médico, sendo a média de 4,7h \pm 4 (1 – 12).

As principais manifestações clínicas encontradas neste grupo de pacientes (**Figura 5**) foram taquicardia em 11 casos (57,9%), hipertensão em 7 casos (36,8%), agitação em 7 casos (36,8%) dor torácica em 4 casos (21,1%) e dor abdominal em 4 casos (21,1%). O SIS médio foi de $4,2 \pm 2,1$ (1 – 8); 17 pacientes (89,5%) foram classificados como intoxicação leve e 2 (10,5%) como intoxicação moderada. Do total de 19 pacientes incluídos neste grupo, 8 tiveram resultado positivo para cocaína em sangue e 4 para cocaetileno. A concentração sanguínea média de cocaína foi de $0,38 \mu\text{g/mL} \pm 0,57$ (0,11 – 1,79) e a concentração de cocaetileno foi de $0,42 \mu\text{g/mL} \pm 0,38$ (0,1 – 0,87).

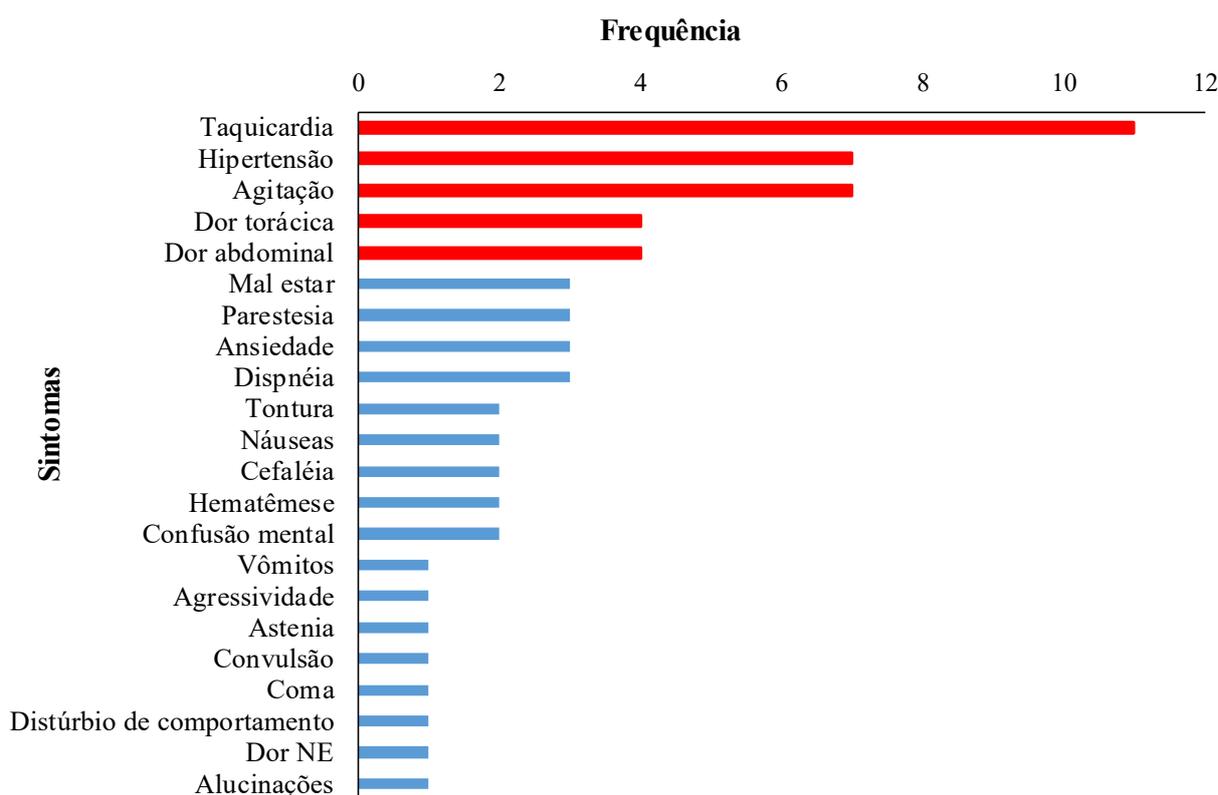


Figura 5. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no Grupo B

4.3. Total da amostra

Do total de pacientes incluídos no estudo, 76 (93,8%) apresentavam sinais de síndrome simpatomimética, e todos envolveram a circunstância abuso. A via de exposição à cocaína mais comum foi a intranasal com 59 casos (72,8%), seguido pela via respiratória (exposição à cocaína na forma de *crack*) com 9 casos (11,1%). Em 44 casos (54,3%) o paciente informou ter feito uso concomitante de bebida alcoólica. Em 23 casos, foi possível a estimativa do tempo decorrido da exposição, tendo uma média de $6,6\text{h} \pm 5,1$ (1 – 24) entre o último uso e a admissão no hospital.

Tabela 3. Dados epidemiológicos dos grupos de pacientes incluídos no estudo

Variável	Total (n=81)	Grupo A (n=62)	Grupo B (n=19)
Sexo masculino – n (%)	63 (77,8%)	48 (77,4%)	15 (78,9%)
Média de Idade – anos ± DP ¹ (range)	32,5 ± 8,5 (18 – 54)	33 ± 8,6 (18 – 54)	30,9 ± 8 (19 – 46)
Síndrome simpatomimética – n (%)	76 (93,8%)	57 (91,9%)	19 (100%)
Somente exposição ² – n (%)	05 (6,2%)	05 (8,1%)	0
Via de exposição			
Intranasal – n (%)	59 (72,8%)	48 (77,4%)	11 (57,9%)
Respiratória – n (%)	09 (11,1%)	06 (9,7%)	03 (15,8%)
Múltipla – n (%)	07 (8,6%)	04 (6,5%)	03 (15,8%)
Ignorada – n (%)	05 (6,2%)	03 (4,8%)	02 (10,5%)
Oral – n (%)	01 (1,2)	01 (1,6%)	0
Tempo da exposição – horas ± DP (n) (range)	6,6 ± 5,1 (n=23) (1 – 24)	7,2 ± 5,4 (n=17) (2 – 24)	4,7 ± 4 (n=6) (1 – 12)
SIS ³ médio – pontos ± DP (range)	3,4 ± 2,5 (0 – 13)	3,2 ± 2,5 (0 – 13)	4,2 ± 2,1 (1 – 8)
Cocaína detectada – n (%)	20 (24,7%)	12 (19,3%)	8 (42,1%)
Cocaetileno detectado – n (%)	05 (6,2%)	1 (1,6%)	4 (21,1%)
CS ⁴ cocaína – CS ± DP (n) (range)	0,34 ± 0,45 (n=20) (0,11 – 1,79)	0,31 ± 0,37 (n=12) (0,12 – 1,39)	0,38 ± 0,57 (n=8) (0,11 – 1,79)
CS cocaetileno – CS ± DP (n) (range)	0,38 ± 0,34 (n=5) (0,1 – 0,87)	0,22 (n=1) (0,22)	0,42 ± 0,38 (n=4) (0,1 – 0,87)
Associação com Etanol ⁵ – n (%)	44 (54,3%)	30 (48,4%)	14 (73,7%)

¹DP= Desvio Padrão; ²Exposição sem sintomas de síndrome simpatomimética;

³SIS = *Stimulant Intoxication Scale*; ⁴CS = Concentração Sanguínea; ⁵Autorrelato;

As principais manifestações clínicas observadas (**Figura 6**) foram taquicardia em 42 casos (51,9%), hipertensão em 24 casos (29,6%), mal-estar em 22 casos (27,2%), dor torácica em 20

casos (24,7%) e agitação psicomotora em 18 casos (22,2%). O SIS médio foi $3,4 \pm 2,5$ (0 – 13), 74 pacientes (91,4%) foram classificados como intoxicação leve e 7 (8,6%) como intoxicação moderada.

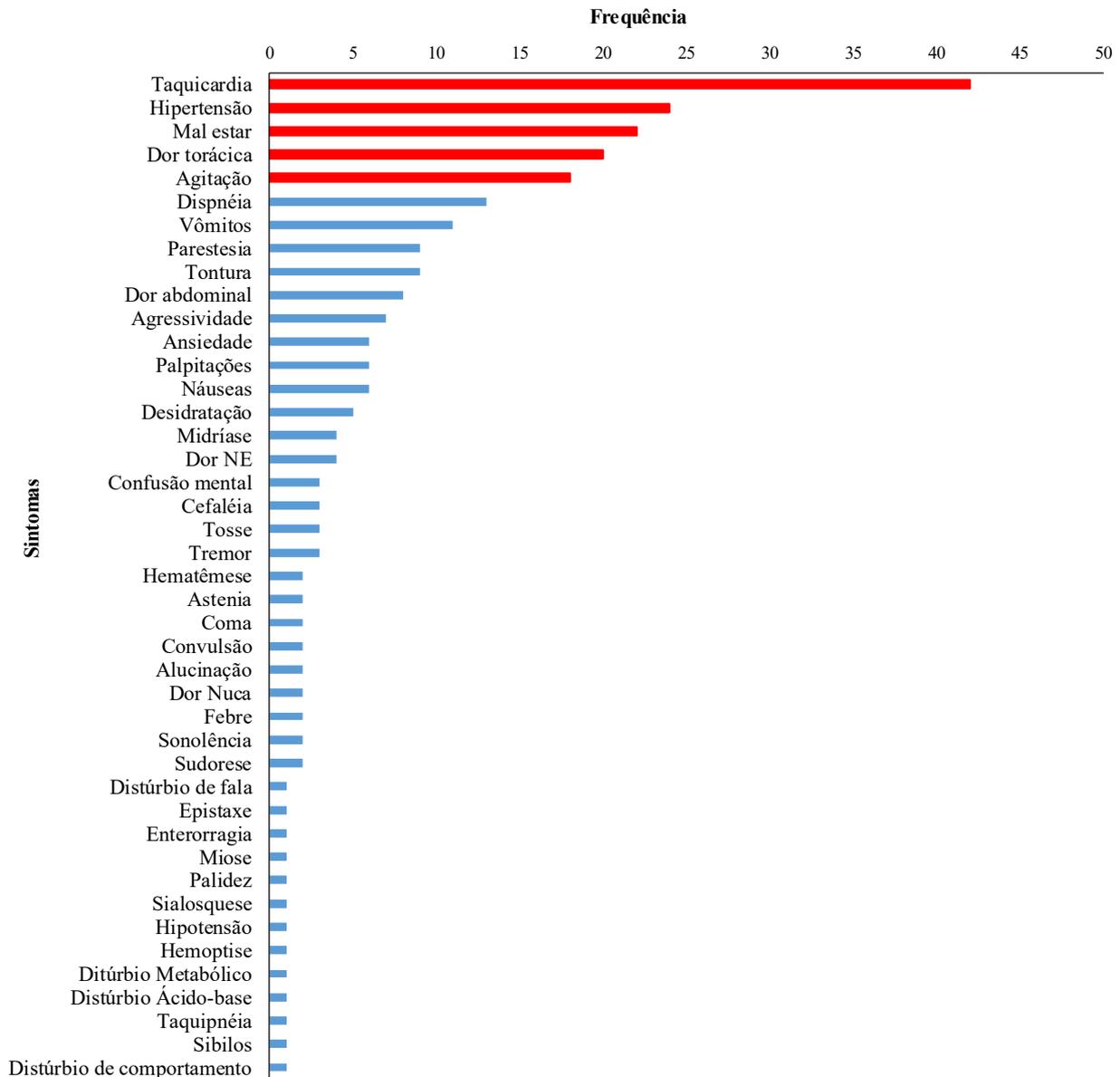


Figura 6. Frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo.

Do total de 81 pacientes incluídos no estudo, 20 tiveram resultado positivo para cocaína em sangue, e 5 para cocaetileno. A concentração sanguínea média de cocaína foi de $0,34 \mu\text{g/mL} \pm 0,45$ (0,11 – 1,79) e de cocaetileno foi de $0,38 \mu\text{g/mL} \pm 0,34$ (0,10 – 0,87). Nenhum paciente incluído no estudo foi classificado como intoxicação grave (SIS > 15) e nenhum paciente evoluiu a óbito.

A distribuição por sexo foi semelhante entre os grupos com prevalência maior do sexo masculino. A idade média e o tempo decorrido da exposição foram maiores no Grupo A, que também apresentou maior incidência de uso pela via intranasal; o SIS médio foi maior no Grupo B demonstrando maior gravidade neste grupo de pacientes. Entretanto, nenhum destes resultados demonstrou significância estatística (**Tabela 4**).

Ao avaliarmos a distribuição das pontuações obtidas pelo SIS entre os grupos, verificamos que no Grupo A existem 2 valores discrepantes (*outliers*) no conjunto dos dados que podem ter afetado a análise da comparação de gravidade entre os grupos ($p = 0,103$) de acordo com o *score* (**Figura 7**). Optou-se então pela realização de nova análise desta variável sem a presença destes valores discrepantes (**Figura 8**), e o resultado evidenciou de forma mais clara a maior gravidade do Grupo B em relação ao Grupo A ($p = 0,008$).

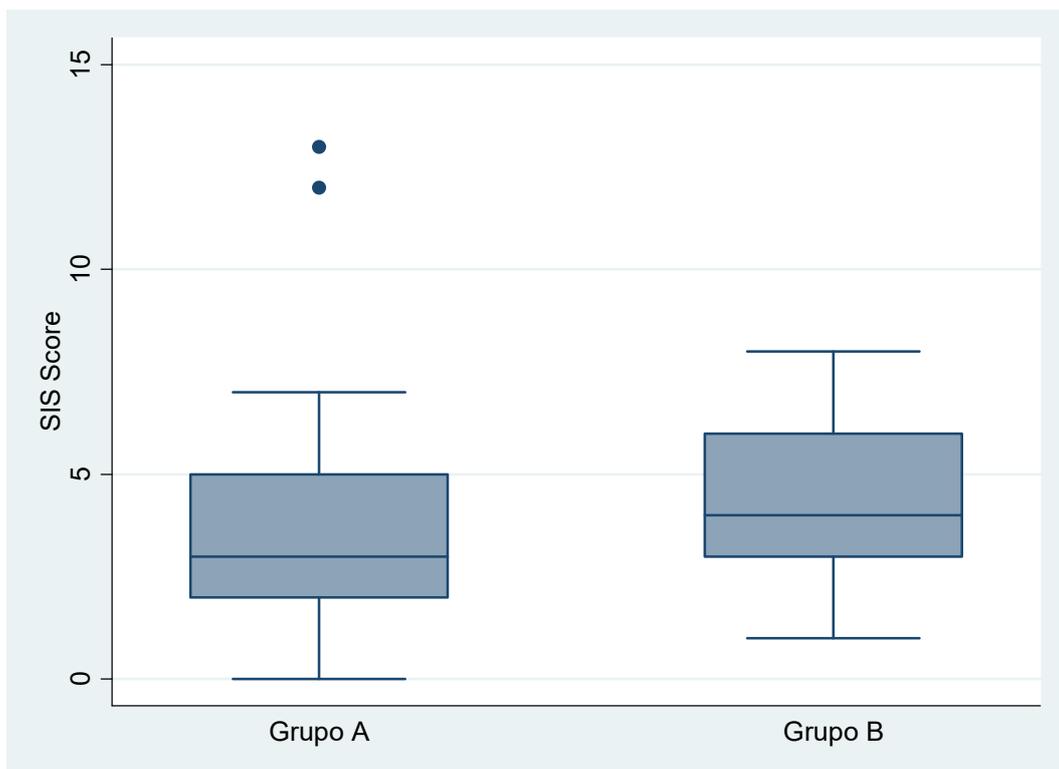


Figura 7. -Distribuição do SIS de acordo com os grupos do estudo considerando os *outliers*.

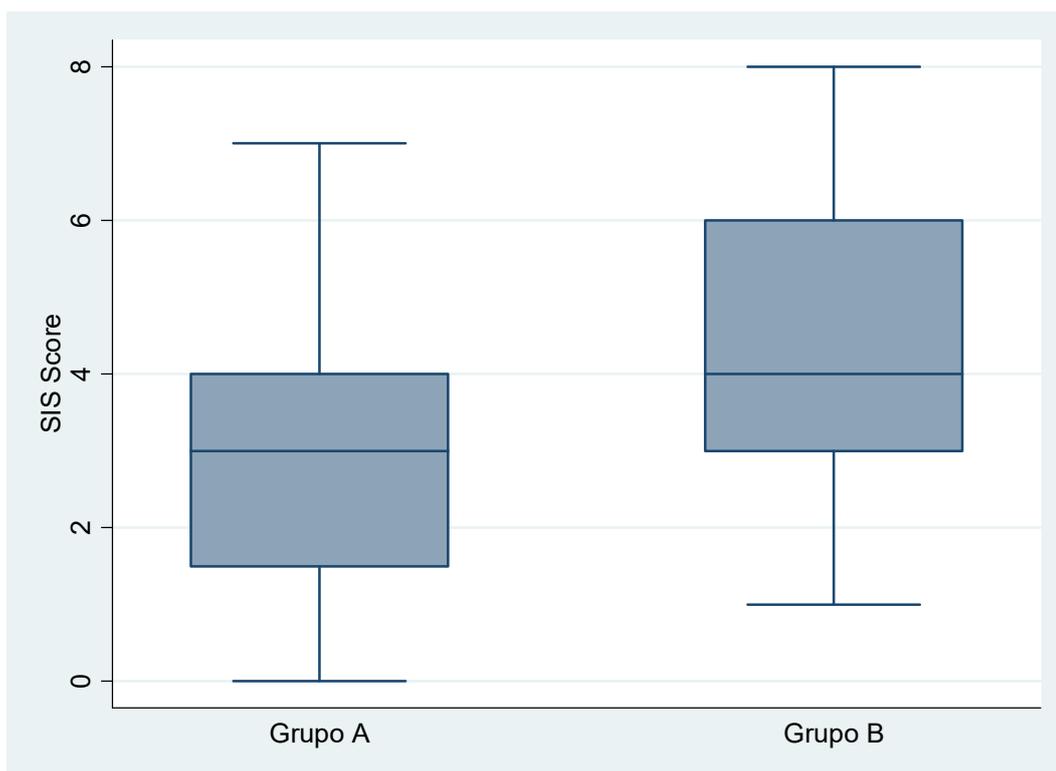


Figura 8. Distribuição do SIS de acordo com os grupos do estudo desconsiderando os outliers.

Os pacientes do Grupo B apresentaram maior incidência na detecção qualitativa de cocaína ($p = 0,044$) e cocaetilenos ($p = 0,002$), porém as diferenças observadas nas concentrações sanguíneas destas substâncias entre os grupos, não demonstraram significância estatística. Dos pacientes incluídos no Grupo B, 73,7% informaram, através de autorrelato, terem feito uso de bebida alcoólica associado a cocaína. Esta incidência foi menor no Grupo A onde 48,4% referiram a associação ($p = 0,053$).

A pontuação SIS média dos pacientes que foram internados, foi maior comparada com a dos pacientes que foram dispensados diretamente no PS, com $4,1 \pm 2,9$ e $2,8 \pm 1,8$ respectivamente ($p = 0,027$). As concentrações sanguíneas de cocaína e cocaetilenos nos pacientes que apresentaram dor torácica foram de $0,69 \mu\text{g/mL} \pm 0,77$ e $0,55 \mu\text{g/mL} \pm 0,46$ respectivamente, resultado superior aos encontrados nos pacientes que não tiveram dor, que apresentaram concentrações para cocaína e cocaetilenos de $0,25 \mu\text{g/mL} \pm 0,31$ e $0,27 \mu\text{g/mL} \pm 0,28$ respectivamente, entretanto ambos os resultados não demonstraram significância estatística.

Tabela 4. Comparação dos resultados entre os grupos do estudo

Variável	Grupo A (n=62)	Grupo B (n=19)	Valor <i>p-value</i> ⁴
Sexo masculino – n (%)	48 (77,4%)	15 (78,9%)	0,889
Média de Idade – anos ± DP ¹ (<i>range</i>)	33 ± 8,6 (18 – 54)	30,9 ± 8 (19 – 46)	0,352
Via de exposição			
Intranasal – n (%)	48 (77,4%)	11 (57,9%)	0,094
Outras vias – n (%)	14 (22,6%)	8 (42,1%)	
Tempo da exposição – horas ± DP (n) (<i>range</i>)	7,2 ± 5,4 (n=17) (2 – 24)	4,7 ± 4 (n=6) (1 – 12)	0,298
SIS ² médio – pontos ± DP (<i>range</i>)	3,2 ± 2,5 (0 – 13)	4,2 ± 2,1 (1 – 8)	0,103
Sinais Cardiovasculares ⁶ – n (%)	34 (54,8%)	13 (68,4%)	0,294
Cocaína detectada – n (%)	12 (19,3%)	8 (42,1%)	0,044
Cocaetileno detectado – n (%)	1 (1,6%)	4 (21,1%)	0,002
CS ³ cocaína – CS ± DP (n) (<i>range</i>)	0,31 ± 0,37 (n=12) (0,12 – 1,39)	0,38 ± 0,57 (n=8) (0,11 – 1,79)	0,742
CS cocaetileno – CS ± DP (n) (<i>range</i>)	0,22 (n=1) (0,22)	0,42 ± 0,38 (n=4) (0,1 – 0,87)	p > 0,05
Associação com Etanol ⁵ – n (%)	30 (48,4%)	14 (73,7%)	0,053

¹DP= Desvio Padrão; ²SIS = *Stimulant Intoxication Scale*; ³CS = Concentração Sanguínea;

⁴ χ^2 de Pearson para variáveis categóricas e t de Student para variáveis contínuas; ⁵Autorrelato;

⁶ 1 ponto ou mais para aparelho cardiovascular de acordo com o SIS

5. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram perfil semelhante ao encontrado em estudos anteriores que incluíram pacientes atendidos em PS devido hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína (**Tabela 5**). Dados demográficos como idade, sexo, e circunstância são análogos aos apresentados por Blaho et al. (2000) e Bodmer et al. (2014), que observaram idade média semelhante, e maior prevalência do uso de cocaína no sexo masculino. O maior uso de cocaína pelo sexo masculino é bem descrito na literatura e pode ser atribuído a facilidades de acesso à droga e influências sociais e culturais características da população masculina (UNODC, 2015).

Observou-se diferença nas vias de exposição mais comuns encontradas neste estudo, quando comparado com a literatura. Isso pode ser atribuído às características de uso de cada região onde os estudos foram desenvolvidos. No Brasil, o consumo de cocaína aspirada por via intranasal é praticamente três vezes maior do que da droga fumada. De acordo com o II LENAD (2014), estima-se que 5,1 milhões de pessoas já tenham feito uso de cocaína uma vez na vida, comparado com 1,8 milhões que utilizaram *crack*.

Dos pacientes incluídos no estudo 76 (95%) apresentavam quadro clínico compatível com intoxicação por cocaína, sendo que deste grupo de pacientes 20 (24,7%) tiveram concentrações sanguíneas quantificáveis da droga, ou seja, apesar da grande maioria dos pacientes incluídos apresentarem sinais clínicos compatíveis com a síndrome simpatomimética, nem todos apresentavam concentrações sanguíneas detectáveis, achado semelhante ao de Williams et al. (2000) que em seu estudo, incluiu 29 pacientes admitidos em PS por demanda espontânea com triagem em urina positiva para cocaína, e observou apenas 3 (10,3%) pacientes com a presença da droga no sangue.

Tabela 5. Comparação entre os resultados do estudo e resultados encontrados na literatura

Estudo (n)	Idade média	Sexo Masculino n (%)	Via de exposição: n (%)	Circunstância Abuso n (%)
Resultados (n=81)	32,5 anos	63 (77,8%)	Intranasal: 59 (72,8%) Respiratória: 9 (11,1%) Intravenosa: Zero (0%)	81 (100%)
Blaho et al. (2000) (n=111)	30,7 anos	78 (70,3%)	Intranasal: 4 (3,6%) Respiratória: 46 (41,4%) Intravenosa: 3 (2,7%)	111 (100%)
Bodmer et al. (2014) (n=165)	32 anos	121 (73%)	Intranasal: 46 (28%) Respiratória: 4 (2%) Intravenosa: 46 (28%)	150 (91%)

Os valores médios encontrados para cocaína e cocaetileno no presente estudo foram de 0,34 µg/mL e 0,38 µg/mL respectivamente. O tempo médio de 6,6h entre o último uso e o atendimento no hospital, pode ter influenciado a baixa incidência de detecção e as concentrações encontradas, pois o tempo de meia-vida para cocaína descrito na literatura é menor do que 2h, sendo possível detectá-la no sangue apenas algumas horas após o seu uso (LANGE & HILLIS, 2001; UGES et al, 2008; PROST et al, 2010). Blaho et al. (2000) em seu estudo, encontrou concentrações de 0,26 µg/mL para cocaína e 0,02 µg/mL para cocaetileno, valores médios menores comparados com este estudo, entretanto, é importante destacar que em seu trabalho, o autor utilizou para determinação dos analitos de interesse, metodologia desenvolvida em cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas (GC-MS), sendo o limite de detecção para o método de 0,01 µg/mL, o que provavelmente possibilitou a detecção de baixas concentrações, e maior incidência da detecção qualitativa dos analitos.

O SIS médio no presente estudo também foi diferente comparado com o trabalho de Blaho et al. (2000) com 3,4 pontos ± 2,5 contra 5,7 pontos ± 3,3 respectivamente, indicando que os pacientes incluídos neste estudo possuíam menor gravidade, quando comparados com este trabalho anterior. O *score* se mostrou de fácil aplicação e eficiente na avaliação da gravidade, uma vez que ele foi capaz de identificar que os pacientes que necessitaram de internação possuíam pontuação significativamente maior comparado com os dispensados diretamente do PS ($p = 0,027$), ou seja,

estes pacientes eram de fato, mais graves. Este resultado também foi encontrado por Blaho et al (2000) em seu estudo ($p = 0,008$).

Alguns *score's* para avaliação da gravidade são desenvolvidos e utilizados na pesquisa em toxicologia clínica, mesmo sem validação. Isso pode ser justificado pelo fato de termos atualmente validado apenas o *Poisoning Severity Score* (PSS) desenvolvido na década de 1990, e que pode ser aplicado em todas as intoxicações agudas, sendo por isso, considerado subjetivo e complicado para ser utilizado (ACMT, 2017). Por esta subjetividade do PSS, optamos por utilizar o SIS no presente estudo, que foi desenvolvido para avaliação específica da intoxicação por cocaína. Entretanto é importante ressaltar que o PSS ainda é considerado o melhor *score* para se comparar a gravidade das intoxicações, e existem esforços para melhorá-lo (CAIRNS & BUCKLEY, 2017).

O paciente que apresentou a maior concentração de cocaína (1,79 µg/mL), era do sexo feminino, e atingiu 5 pontos de acordo com o SIS, sendo classificado como gravidade leve. Esta mesma paciente também apresentou a maior concentração de cocaetileno (0,87 µg/mL). A paciente recebeu tratamento sintomático com boa evolução e recebeu alta hospitalar poucas horas após sua admissão. Os 2 pacientes classificados pelo SIS como de maior gravidade atingiram 12 e 13 pontos. O primeiro paciente (SIS =12) foi do sexo masculino, 31 anos e não apresentava concentrações quantificáveis de cocaína e/ou cocaetileno em sangue, o que poderia ser justificado pelo tempo entre a última exposição informado pela família do paciente e a admissão no hospital que foi de aproximadamente 5 horas. O paciente apresentava agitação intensa, agressividade, confusão mental, distúrbio da fala, taquicardia e hipertensão. Apesar do uso da droga não ter sido informado pelo paciente, devido sua condição clínica no momento da avaliação, ele apresentava pó branco em suas narinas e triagem em urina positiva para cocaína. O paciente evadiu-se antes da alta hospitalar, portanto não foi possível acompanhar sua evolução. O segundo paciente (SIS=13) foi do sexo masculino, 25 anos e não apresentava concentrações quantificáveis de cocaína e/ou cocaetileno em sangue, e não foi possível estabelecer o tempo entre o último uso e a admissão no PS, devido suas condições clínicas. O paciente apresentava agitação intensa, agressividade, alucinações, taquicardia e hipertensão. O uso da droga também não foi informado pelo paciente, devido sua condição clínica no momento da avaliação; porém, ele também apresentou triagem em urina positiva para cocaína. Este paciente necessitou de contenção no leito, recebeu benzodiazepínicos para controle da agitação, da hipertensão e da taquicardia, apresentando melhora clínica. Foi encaminhado aos cuidados do serviço de psiquiatria da instituição, que o liberou após 1 dia de internação hospitalar e o encaminhou ao Centro de Apoio Psicossocial (CAPS) da cidade de São Paulo. Estes achados também são semelhantes aos encontrados por Blaho et al. (2000) que sugere em seu trabalho que pacientes podem desenvolver sintomas graves

com baixas concentrações de cocaína, ou tolerar altas concentrações devido a fatores individuais. Entretanto, neste mesmo estudo o autor refere que não foi possível obter informação confiável da maioria dos pacientes com relação aos tempos de uso da cocaína, e entre a última dose e admissão no hospital. Portanto a ausência desta informação pode ter prejudicado a interpretação dos resultados.

Alguns autores indicam que o paciente pode não ser bom informante sobre o uso recente de drogas de abuso. Hollander et al. (1995) sugerem que o autorrelato pelo paciente sobre o uso de cocaína não parece confiável; mas, muitas vezes é a única informação disponível. Ao avaliarmos no presente estudo o autorrelato do uso de cocaína associado à bebida alcoólica, podemos observar que a maior parte dos pacientes que apresentaram níveis detectáveis de etanol em sangue, de fato, afirmaram ter feito uso concomitante desta substância ($p = 0,053$). Isso mostra que o paciente abordado de maneira adequada pode ser bom informante, contribuindo para um histórico melhor do avaliador, que poderá ter mais segurança para escolher o plano terapêutico mais adequado. Liakoni et al. (2015) em seu estudo sobre problemas de saúde relacionados ao uso substâncias psicoativas para fins recreativos, incluiu 216 pacientes e verificou que 78% dos pacientes afirmaram ter feito uso de uma ou mais substâncias, com 73% do total da amostra tendo a confirmação laboratorial do uso; 48% desta mesma amostra referiram ter feito uso concomitante de bebida alcoólica tendo 35% a confirmação laboratorial; o autor conclui que a combinação de autorrelatos e a confirmação laboratorial, podem fornecer um panorama adequado do que realmente o paciente faz e/ou fez uso.

Com relação às concentrações encontradas segundo a via de exposição, a via intranasal apresentou maior concentração de cocaína comparado com a via respiratória, com média de $0,42 \mu\text{g/mL} \pm 0,52$ e $0,13 \mu\text{g/mL} \pm 0,04$ respectivamente para essas variáveis. Esta diferença também foi encontrada por Blaho et al. (2000) com concentração média de $0,21 \mu\text{g/mL} \pm 0,20$ para a via intranasal e $0,18 \mu\text{g/mL} \pm 0,06$ para a via respiratória. Mesmo não apresentando significância estatística neste estudo ($p = 0,370$), esses achados reforçam dados da literatura que afirmam que os tempos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação envolvidos na cinética da cocaína variam de acordo com a via de exposição (LANGE & HILLIS, 2001; FERNÁNDEZ et al, 2004).

As manifestações clínicas mais frequentes apresentadas em todos os grupos são compatíveis com a síndrome simpatomimética descrita por Benowitz (2012) e por Zimmerman (2012). Taquicardia e hipertensão são sinais objetivos que aparecem com maior frequência, 53,7% e 30% respectivamente no total da amostra, achado semelhante aos de Bodmer et al. (2014) que

em sua revisão de registros de atendimento em PS, encontrou estes mesmos sintomas como mais frequentes.

A hipertensão é um sintoma comum em pacientes atendidos no PS devido ao uso de cocaína, e muitas vezes o profissional de saúde que está assistindo ao paciente não o questiona sobre o uso da droga, e este não é informado pelo paciente (GIVENS et al, 2007). Situações como esta reforçam a importância de se empregar análises toxicológicas bem como de adequado exame físico, principalmente em pacientes jovens que se apresentam hipertensos no PS, para detecção do uso recente de cocaína, evitando potenciais complicações em decorrência da escolha do tratamento inadequado, como por exemplo o uso de beta-bloqueadores em pacientes com hipertensão secundário ao uso de cocaína.

A dor torácica aparece como quarto sintoma mais frequente no Grupo A (29,7%), no Grupo B (20,9%) e no total da amostra (25%). Este é, de fato, sintoma comum em usuários de cocaína e aparece poucos minutos após o uso da droga, podendo ser exacerbado pela associação com cigarros e/ou bebida alcoólica, e acompanhado de outros sintomas como sudorese, vômitos e sensação de morte iminente (SILVEIRA et al, 2009). Todo paciente admitido no PS com queixa de dor torácica não traumática deve ser questionado sobre o uso de cocaína. Lange & Hillis (2001) sugerem em seu estudo que cerca de 25% dos pacientes admitidos com essa queixa em hospitais urbanos, apresentam concentrações detectáveis de cocaína e/ou seus produtos de biotransformação na urina. No presente estudo as concentrações sanguíneas de cocaína e cocaetileno foram maiores nos pacientes que apresentaram dor torácica comparado com os pacientes que não tiveram dor torácica. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por Pilgrim et al. (2013) que, em seu estudo, observaram que pacientes que evoluíram a óbito devido complicações cardíacas após uso de cocaína possuíam concentração sanguínea média de 0,55 µg/mL, contra 0,24 µg/mL dos pacientes que faleceram por outras complicações.

Apenas um paciente incluído no estudo evoluiu com IAM, o que nos traz incidência de 5% de IAM nos pacientes que apresentavam dor torácica, reforçando os achados de Hollander et al. (1994) e McCord et al. (2008) de que apesar da dor torácica relacionada ao uso de cocaína ser um sintoma comum nessas intoxicações, a incidência de IAM é baixa, e que outras causas para este sintoma como dor muscular, pneumotórax, dissecação aórtica ou o chamado pulmão de *crack* devem ser considerados como hipótese diagnóstica. Entretanto, este sintoma não deve ser considerado de menor importância, pois devido aos efeitos cardiovasculares e hematológicos da cocaína, o risco de IAM até 1h após o seu uso é 24 vezes maior quando comparado com indivíduos que não fazem uso desta substância, continuando elevado por muitas horas, não tendo relação com dose utilizada, via de exposição ou frequência de uso. Aproximadamente 1 a cada 4 IAM's em

pacientes com idade entre 18 e 45 anos está relacionado ao uso de cocaína. A literatura sugere que pacientes admitidos devido dor torácica com até 60 anos de idade, sejam questionados sobre o uso de cocaína (HOLLANDER et al, 1995; LANGE & HILLIS, 2001; SCHWARTZ et al, 2010; PHANG & WOOD, 2014).

O paciente com diagnóstico de IAM era masculino, 35 anos, admitido com história de ter feito uso durante a noite (12h da exposição) de cocaína e bebida alcoólica, com queixa de mal-estar e dor-precordial discreta. Seu ECG apresentava alteração compatível com IAM e exames laboratoriais evidenciaram troponina T positiva (>200 ng/mL) e CKMB de 300 UI/L. Paciente recebeu as medidas para IAM relacionado ao uso de cocaína, mantendo-se estável até ser transferido no 4º dia de internação hospitalar para realização de cineangiocoronariografia em outra instituição, com perda do seguimento. Este paciente não apresentava concentração sanguínea detectável para cocaína, cocaetileno ou etanol.

Os pacientes incluídos no Grupo B (uso de cocaína associado à bebida alcoólica) possuíam maior gravidade em relação ao Grupo A de acordo com o SIS, apesar deste resultado não possuir significância estatística ($p = 0,103$). Entretanto, ao analisarmos a distribuição da amostra entre os grupos, observamos tendência de maior pontuação do SIS nos pacientes incluídos no Grupo B, e ao excluirmos os *outliers* da amostra encontramos um valor de $p = 0,008$. Na comparação entre os grupos observamos maior incidência de níveis detectáveis em sangue de cocaína ($p = 0,044$) e cocaetileno ($p = 0,002$) no Grupo B, apesar do tempo entre exposição e admissão ser desconhecido na maioria dos casos (68,4%) e nos casos onde a informação existia, possuírem média acima de 2h ($4,7h \pm 4$). Além disso, observamos também maior incidência de sinais cardiovasculares (1 ponto ou mais para cardiovascular de acordo com o SIS) com 68,4% dos pacientes apresentando estes sinais contra 54,8% do Grupo A ($p = 0,294$). Estes achados reforçam o fato de que o uso de cocaína associado à bebida alcoólica produz maior toxicidade quando comparado ao uso isolado de cocaína, podendo produzir sintomas cardiovasculares em maior intensidade e aumentar as concentrações plasmáticas de cocaína. A literatura sugere três mecanismos que explicam este efeito: a formação do cocaetileno, a diminuição da eliminação da cocaína na presença do etanol e um suposto sinergismo entre cocaína e etanol, este último, ainda questionado por alguns autores (McCANCE-KATS et al, 1998; LAIZURE & PARKER, 2008; PILGRIM et al, 2013; MARTIN et al, 2014).

Apenas 1 paciente incluído no Grupo A apresentava concentração sanguínea para cocaetileno com 0,22 µg/mL, ele também possuía concentração sanguínea para cocaína com 0,66 µg/mL. O paciente foi masculino 38 anos, negou ter feito uso de bebida alcoólica e não tinha etanol detectável em sua amostra de sangue. O paciente atingiu 3 pontos pelo SIS apresentava-se

hipertenso, taquicárdico e referia dor precordial e na nuca; recebeu tratamento sintomático com benzodiazepínico, apresentando melhora, sendo dispensado após 6h de observação.

Não existe consenso sobre concentrações letais de cocaína e nem sobre limite inferior seguro (FERNÁNDEZ et al, 2004), entretanto Brajkovic et al. (2016) refere que sintomas de intoxicação por cocaína surgem em concentrações acima de 0,25 µg/mL, e os resultados deste estudo mostraram pacientes com sinais e sintomas compatíveis com a síndrome simpatomimética e a maioria deles com concentrações obtidas abaixo deste valor (**Figura 9**). Dos 20 pacientes com concentrações quantificáveis de cocaína e/ou cocaetileno no sangue, 19 (95%) foram classificados como intoxicação leve pelo SIS e apenas 1 (5%) como moderada, este paciente apresentava concentração sanguínea de cocaína de 1,39 µg/mL, e não foi encontrado cocaetileno em sua amostra. Não foi identificada qualquer relação entre gravidade e concentração sanguínea de cocaína e/ou cocaetileno através do SIS, reforçando a hipótese de que concentrações sanguíneas destas substâncias não se correlacionam com manifestações clínicas e que estas medidas isoladas, não devem ser utilizadas para prever gravidade (PILGRIM et al, 2013).

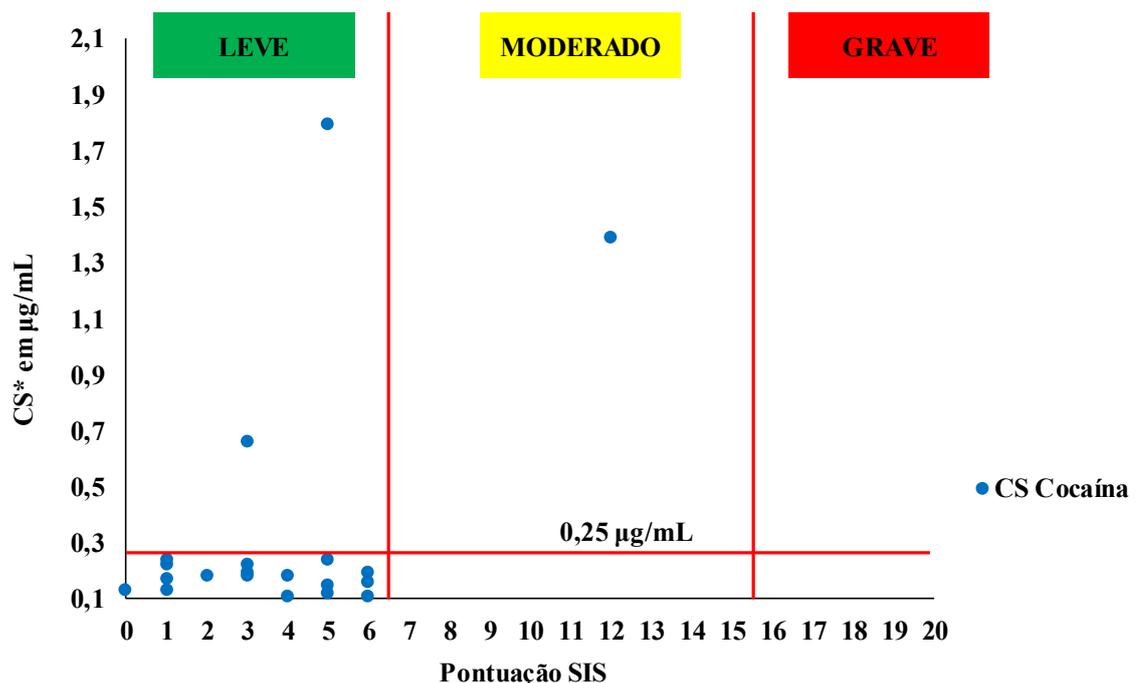


Figura 9. Relação entre CS e pontuação no SIS dos pacientes com resultado positivo para cocaína.
*CS=Concentração sanguínea

5.1. Limitações do estudo

O fato de não incluir a quantidade de pacientes pretendida para o estudo ($n = 300$), pode ter sido um fator limitante para a avaliação dos resultados, apesar deste número ter sido próximo ou superior em alguns casos, quando comparado com desenhos semelhantes de estudos anteriores (BLAHO et al, 2000; WILLIAMS et al, 2000; PILGRIM et al, 2013; BODMER et al, 2014). O tempo entre o último uso e a admissão no hospital, que na maioria das vezes foi desconhecido ou superior a 2h, foi outro fator limitante, e pode ter influenciado o baixo número de detecções das substâncias de interesse.

6. CONCLUSÕES

Análises toxicológicas em sangue para detecção de cocaína e cocaetileno demandam maior estrutura para sua realização, mas podem ser um instrumento adicional para a identificação da etiologia de complicações relacionadas ao uso de cocaína, como o IAM em paciente jovem sem risco para doença cardiovascular. A determinação da concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno não se mostrou informação útil para tratamento e prognóstico dos pacientes, achado esse, compatível com a literatura. Porém, a detecção no sangue destas substâncias, associada ao etanol, no momento do atendimento, independentemente de suas concentrações, pode ser um indicador de gravidade, que auxiliará o profissional que prestará a assistência. Portanto, este tipo de análise toxicológica pode ter aplicabilidade no contexto do atendimento emergencial a pacientes com hipótese diagnóstica de intoxicação por cocaína.

No presente trabalho, a relação entre a concentração sanguínea de cocaína e/ou cocaetileno e a gravidade das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo e classificados conforme o SIS, não se mostraram relevantes. Porém, a aplicação deste *score* revelou-se como importante alternativa, capaz de prever a gravidade dos pacientes atendidos devido a intoxicação por cocaína de maneira rápida e simplificada, podendo ser utilizada no PS como ferramenta auxiliar para tratamento e prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL TOXICOLOGY. **ACMT**. Disponível em: <https://www.acmt.net/cgi/page.cgi/Severity_Score_Registry.html>, acesso em 11 de março de 2018.

BENOWITZ, N. L., Cocaine. In: OLSON K. R. **Poisoning & Drug Overdose**, v. 1, ed. 6, San Francisco: McGraw-Hill, 2012.

BLAHO K., LOGAN, B., WINBERY, S., PARK, L., SCHEWILKE, E. Blood cocaine and metabolite concentrations, clinical findings, and outcome of patients presenting to an ED. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 18, n. 5, p. 593-598, 2000.

BODMER, M., ENZLER, F., LIAKONI, E., BRUGGISSER, M., LIECHTI, M. E. Acute cocaine-related health problems in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland: a case series. **BMC Research Notes**, v. 7:713, 2014.

BRAJKOVIC, G., BABIC, G., STOSIC, J. J., TOMASEVIC, G., RANCIC, D., KILIBARDA, V. Fatal cocaine intoxication in a body packer. **Vojnosanitetski preglod**, v. 73, n. 2, p. 198-201, 2016.

CAIRNS, R. BUCKLEY, N. A. The poisoning severity score: if it did not exist, we would have to invent it. **Journal of medical toxicology**, v. 13, n. 2, p. 131-134, 2017.

CASALE, J. F., KLEIN, R. F. Illicit production of cocaine. **Forensic Science Review**, v. 5, n. 2, p. 95-107, 1993.

CETARUK, E. W., Cocaine. In: *The 5 minute toxicology consult*, 1st ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 330-331, 2000.

CHASIN, A. A. M., SILVA, E. S., CARVALHO, V. M., Estimulantes do sistema nervoso central. In: OGA, S., CAMARGO, M. M. A., BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**, v. 1, ed. 4, São Paulo: Atheneu, 2014.

CONNORS, N. J., HOFFMAN, R. S. Experimental treatments for cocaine toxicity: A difficult transition to the bedside. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 347, p. 251-257, 2013.

DE PROST, N., MÉGARBANE, B., QUESTEL, F., BLOCH, V., BERTAUX, D. C., POURRIAT, J. L., RABBAT, A. Blood cocaine and metabolite pharmacokinetics after cardiac arrest in a body-packer case. **Human and Experimental Toxicology**, v. 29, n. 1, p. 49-53, 2010.

DINES, A. M., WOOD, D. M., YATES, C., HEYERDAHL, F., HOVDA, K. E., GIRAUDON, I., SEDEFOV, R., DARGAN, P. I. Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). **Clinical toxicology**, v. 53, n. 9, p. 893-900, 2015.

ELLENHORN, M. J. Schonwald, S. Ordog, G. Wasserberger, J. Cocaine. In: ELLENHORN, M. J. **Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning**, v. 1, ed. 2, Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.

EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUGS ADDICTION. **EMCDDA**. Disponível em: <<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine#synthesis>>, acesso em 21 de março de 2017.

FAREED, N. F., CHAN, G. M., HOFFMAN, R. S. Death temporally related to the use of a beta adrenergic receptor antagonist in cocaine associated myocardial infarction. **Journal of Medical Toxicology**, v. 3, n. 4, p. 169-172, 2007.

FERNÁNDEZ, P., BUJÁN, L., BERMEJO, M., TABERNERO, M. J. Gas chromatographic determination of cocaine and its metabolites in blood and urine from cocaine users in northwestern Spain. **Journal of applied toxicology**, v. 24, p. 283-287, 2004.

FETTIPLACE, M. R., PICHURKO, A., RIPPER, R., LIN, B., KOWAL, K., LIS, K., SCHWARTZ, D., FEINSTEIN, D. L., RUBINSTEIN, I., WEINBERG, G. Cardiac depression induced by cocaine or cocaethylene are alleviated by lipid emulsion more effectively than by Sulfobutylether β -Cyclodextrin. **Academic Emergency Medicine**, v. 22, n. 5, p. 508-517, 2015.

FRANCO DE OLIVEIRA, S. C. W. S. E., ZUCOLOTO, A. D., OLIVEIRA, C. D. R., HERNANDEZ, E. M. M., FRUCHTENGARTEN, L. V. G., YONAMINE, M. Determinação de etanol e metanol em sangue por Hs/Gc-Fid nos casos atendidos pelo Centro de Controle Intoxicações de São Paulo. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 6, n. 1, p. 61-71, 2016.

GARCIA, R. C. T., DATI, L. M. M., FUKUDA, S., TORRES, L. H. L., MOURA, S., CARVALHO, N. D., CARRETTIERO, D. C., CAMARINI, R., LEVADA-PIRES, A. C., YONAMINE, M., NEGRINI-NETO, O., ABDALLA, F. M. F., SANDOVAL, M. R. L., AFECHÉ, S., MARCOURAKIS, T. Neurotoxicity of Anhydroecgonine Methyl Ester, a crack cocaine pyrolysis product. **Toxicological Sciences**, v. 128, n. 1, p. 223-234, 2012.

GIVENS, M. L., WALD, R., SCHAFER, J., WIANS Jr, F., DELANEY, K. Prevalence of cocaine use in ED patients with severe hypertension. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 25, p. 612-615, 2007.

GOSSELIN, S., HOEGBERG, L. C. G., HOFFMAN, R. S., GRAUDINS, A., STORK, C. M., THOMAS, S. H. L., STELLPFLUG, S. J., HAYES, B. D., LEVINE, M. MORRIS, M., NESBITT-MILLER, A., TURGEON, A. F., BAILEY, B., CALELLO, D. P., CHUANG, R. BANIA, T. C., MÉGARBANE, B., BHALLA, A. LAVERGNE, V. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. **Clinical Toxicology**, v. 54, n. 10, p. 899-923, 2016.

HANTSON, P., CAPRON, A., WALLEMACQ, P. Toxicokinetics of cocaine and metabolites in a body-packer becoming symptomatic. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, v. 18, p. 385-387, 2011.

HARRIS, D. S., EVERHART, T., MENDELSON, J., JONES, R. T. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 72, p. 169-182, 2003.

HOFFMAN, R. S., NELSON L. S., HOWLAND M. A., Benzodiazepines. In: NELSON L. S., LEWIN N. A., HOWLAND M. A., HOFFMAN R. S., GOLDFRANK L. R., FLOMENBAUM N.E. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**, v. 1, ed. 10, New York: McGraw-Hill, 2015.

HOLLANDER, J. E., HOFFMAN, R. S., GENNIS, P., FAIRWEATHER, P., DISANO, M. J., SCHUMB, D. A., FELDMAN, J. A., FISH, S. S., DYER, S., WAX, P., WHELAN, C., SCHWARZWALD, E. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. **Academic Emergency Medicine**, v. 1, n. 4, p. 330-339, 1994.

HOLLANDER, J. E., TODD, K. H., GREEN, G., HEILPERN, K. L., KARRAS, D. J., SINGER, A. J., BROGAN, G. X., FUNK, J. P., STRAHAN, J. B. Chest pain associated with cocaine: An assessment of prevalence in suburban and urban emergency departments. **Annals of Emergency Medicine**, v. 26, n. 4, p. 671-676, 1995.

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS. INPAD. **II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) - 2012**. Ronaldo Laranjeira (Supervisão) [et al.], São Paulo: UNIFESP. 2014.

JAMATY, C., BAILEY, B., LAROCQUE, A., NOTEBAERT, E., SANOGO, K., CHAUNY, J. M. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. **Clinical toxicology**, v. 48, n. 1, p. 1-27, 2010.

JATLOW, P. Cocaine: Analysis, pharmacokinetics, and metabolic disposition. **The yale journal of biology and medicine**, v. 61, p. 105-113, 1988.

JONES, J. H., WEIR, W. B. Cocaine-associated chest pain. **The Medical Clinics of North America**, v. 89, p. 1323-1342, 2005.

KARCH, S. B., STEPHENS, B., HO, C. H. Relating cocaine blood concentrations to toxicity – an autopsy study of 99 cases. **Journal of Forensic Sciences**, v. 43, n. 1, p. 21-45, 1998.

LAIZURE, S. C., PARKER, R. B. Pharmacodynamic evaluation of the cardiovascular effects after the coadministration of cocaine and ethanol. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 37, n. 2, p. 310-314, 2009.

LANGE, R. A., HILLIS, D. Cardiovascular complications of cocaine use. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 5, p. 351-358, 2001.

LIAKONI, E., DOLDER, P. C., RENTSCH, K., LIECHTI, M. E. Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, v. 145, p. 1-7, 2015.

MARTIN, G., MACDONALD, S., PAKULA, B., ROTH, E. A. A comparison of motivations for use among users of crack cocaine and cocaine powder in a sample of simultaneous cocaine and alcohol users. **Addictive Behaviors**, v. 39, p. 699-702, 2014.

McCANCE, E. F., PRICE, L. H., KOSTEN, T. R., JATLOW, P. I. Cocaethylene: Pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 1, p. 215-223, 1995.

McCANCE-KATS, E. F., KOSTEN, T. R., JATLOW, P. Concurrent use of cocaine and alcohol is more potent and potentially more toxic than use of either alone – A multiple-dose study. **Biological Psychiatry**, v. 44, p. 250-259, 1998.

McCORD, J., JNEID, H., HOLLANDER, J. E., LEMOS, J. A., CERCEK, B., HSUE, P., GIBLER, W. B., OHMAN, E. M., DREW, B., PHILIPPIDES, G., NEWBY, K. Management of cocaine-associated chest pain and myocardial infarction: A scientific statement from the American Heart Association acute cardiac care committee of the council on clinical cardiology. **Circulation**, v. 117, p. 1897-1907, 2008.

OLIVEIRA, C. D. R., ROEHSIG, M., ALMEIDA, R. M., ROCHA, W. L., YONAMINE, M. Recent advances in chromatographic methods to detect drugs of abuse in alternative biological matrices. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 3, p. 95-109, 2007.

OLMEDO, R., HOFFMAN, R. S., Cocaine. In: BRENT, J., WALLACE, K. L., BURKHART, K. K., PHILLIPS, S. D., DONOVAN, J. W. **Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient**, v. 1, ed. 1, Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.

PEREIRA, R. B., ANDRADE, P.B., VALENTÃO, P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanism of cocaine and ethanol. **Neurotoxicity research**, v. 28, p. 253-267, 2015.

PHANG, K. W., WOOD, A. Cocaine use and delayed myocardial ischemia and/or infarction. **British Medical Journal Case Reports**, 2014.

PILGRIM, J. L., WOODFORD, N., DRUMMER, O. H. Cocaine in sudden and unexpected death: A review of 49 post-mortem cases. **Forensic Science International**, v. 227, p. 52-59, 2013.

PROSSER, J. M., HOFFMAN, R. S., Cocaine. In: NELSON L. S., LEWIN N. A., HOWLAND M. A., HOFFMAN R. S., GOLDFRANK L. R., FLOMENBAUM N.E. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**, v. 1, ed. 10, New York: McGraw-Hill, 2015.

PONSODA, X., BORT, R., JOVER, R., GÓMEZ-LECHÓN, M. J., CASTELL, J. V. Increased toxicity of cocaine on human hepatocytes induced by ethanol: Role of GSH. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, p. 1579-1585, 1999.

REZKALLA, S. H., MAZZA, J. J., KLONER, R. A., TILLEMA, V., CHANG, S. H. Effects of cocaine on human platelets in healthy subjects. **The American Journal of Cardiology**, v. 72, p. 243-246, 1993.

SCHWARTZ, B. G., RESKALLA, S., KLONER, R. A. Cardiovascular effects of cocaine. **Circulation**, v. 122, n. 24, p. 2558-2569, 2010.

SILVEIRA, M. S., SILVEIRA, F. S., OLIVEIRA, D. P. Infarto agudo do miocárdio em jovem usuário de cocaína. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 22, n. 1, p. 56-58, 2009.

SISTEMA BRASILEIRO DE DADOS DE INTOXICAÇÕES. **DATATOX**. Disponível em: <<http://datatox.abracit.org.br/>>, acesso em 02 de junho de 2016.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. SINAN. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/Intoxbr.def>>, acesso em 14 de fevereiro de 2018.

SOARES, D. S., FERDMAN, A., ALLI, R. Subcutaneous emphysema and pneumomediastinum following cocaine inhalation: a case report. **Journal of medical case reports**, v. 9, n. 195, p. 1-4, 2015.

STANKOWSKI, R. V., KLONER, R. A., REZKALLA, S. H. Cardiovascular consequences of cocaine use. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 25, p. 517-526, 2015.

TERRA FILHO, M., YEN, C. C., SANTOS, U. P., MUÑOZ D. R. Pulmonary alterations in cocaine users. **Revista Paulista de Medicina**, v. 122, n. 1, p. 26-31, 2004.

UGES, D. R. A., HALLWORTH, M., MOORE, C., NEGRUSZ, A, Clinical toxicology, therapeutic drug monitoring, *in utero* exposure to drugs of abuse. In: JICKELLS, S., NEGRUSZ, A. **Clarke's Analytical Forensic Toxicology**, v. 1, ed. 1, Londres: Pharmaceutical Press, 2008.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. UNODC. **World Drug Report 2015**. United Nations: New York, 2015.

WILLIAMS, R. H., MAGGIORE, J. A., SHAH, S. M., ERICKSON, T. B., NEGRUSZ, A. Cocaine and its major metabolites in plasma and urine samples from patients in an urban emergency medicine setting. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 24, p. 478-481, 2000.

ZIMMERMAN, J. L. Cocaine intoxication. **Critical Care Clinics**, v. 28, p. 517-526, 2012.

ANEXO I

Ficha de Atendimento Hospitalar

 PMSP - SMS Vigilância em Saúde	Ficha de Atendimento Hospitalar (HMARS) Centro de Controle de Intoxicações Município de São Paulo	 Centro de Controle de Intoxicações		
Número: _____	Data: ____/____/____	Hora: _____		
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE: DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ (dd/mm/aaaa) FO: _____ Nome: _____ (sem abreviar) IDADE: _____ (D.M.A) SEXO [1] MASC [2] FEM. GESTANTE [0] NÃO GESTANTE [1] 1. TRIM. [2] 2. TRIM. [3] 3. TRIM [4] IGNORADO [5] TRIM. IGNORADO PESO (kg): _____ ESTATURA (cm): _____ PROFISSÃO: _____ EMPREGADO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO ESCOLARIDADE: _____ ENDEREÇO: _____ FONE: _____ BAIRRO: _____ MUNICÍPIO: _____ ESTADO: _____				
ATENDIMENTO HOSPITALAR [1] PS [2] ENFERMARIA LEITO: _____ [3] AMBULATÓRIO [4] UTI [5] EMERGÊNCIA [8] OUTRO _____	TIPO DE OCORRÊNCIA [1] INTOXICAÇÃO [2] EXPOSIÇÃO [3] REAÇÃO ADVERSA [4] DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL [8] OUTRO [9] IGNORADO	CIRCUNSTÂNCIA [1] ACIDENTE INDIVIDUAL [09] ABSTINÊNCIA [2] ACIDENTE COLETIVO [10] ABUSO [3] ACIDENTE AMBIENTAL [11] INGESTÃO DE ALIMENTO [4] OCUPACIONAL [12] TENTATIVA DE SUICÍDIO [5] USO TERAPÊUTICO [13] TENT. DE ABORTAMENTO [6] PRESC. MÉD. INADEQ. [14] VIOLÊNCIA/HOMICÍDIO [7] ERRO ADMINISTRAÇÃO [15] USO INDEVIDO [8] AUTO MEDICAÇÃO [99] IGNORADA [88] OUTRA: _____		
ZONA [1] URBANA [2] RURAL LOCAL [1] RESIDÊNCIA [8] ESCOLA/CRECHE [2] AMB. TRABALHO [7] AMB. EXTERNO [3] VIA-ÁREA PÚBLICA [8] OUTRO: _____ [4] SERV. SAÚDE [5] TRAJETO TRABALHO [9] IGNORADO ENDEREÇO: _____	EXPOSIÇÃO [1] ORAL [07] RETAL [2] CUTÂNEA [08] VAGINAL [3] RESPIRATÓRIA [09] _____ MORDEDURA/PICADA [4] PARENTERAL [99] IGNORADA [5] NASAL [88] OUTRA [6] OCULAR _____	TIPO [1] AGUDA ÚNICA [2] AGUDA REPETIDA [3] CRÔNICA [4] AGUDA SOBRE CRÔNICA [9] IGNORADA TEMPO DECORRIDO DA EXPOSIÇÃO: _____ DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO: _____		
DADOS DE HISTÓRIA: _____ _____ _____ _____ _____				
AGENTE TÓXICO DOSE/QUANTIDADE				
NOME (COMERCIAL) _____ _____ _____ _____ _____ _____	PRINCÍPIOS ATIVOS [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO [] CLANDESTINO			
[1] MEDICAMENTOS [2] AGROTÓXICOS (USO AGRÍC) [3] AGROTÓXICOS (USO DOMEST) [4] PRODUTOS VETERINÁRIOS	[5] RATICIDAS [6] SANEANTES DOMÉSTICOS [7] COSMÉTICOS [8] PROD. QUÍMICOS INDUSTRIAIS	[9] METAIS [10] DROGAS ABUSO [11] PLANTAS [12] ALIMENTOS	[13] ANIMAIS PEÇ. - SERPENTES [14] ANIMAIS PEÇ. - ARANHAS [15] ANIMAIS PEÇ. - ESCORPÕES [16] OUTROS ANIMAIS PEÇONHENTOS/VENENOSOS	[17] ANIMAIS NÃO PEÇONHENTOS [99] DESCONHECIDO [88] OUTROS
EVOLUÇÃO: MANIFESTAÇÃO CLÍNICA: [1] SIM [2] NÃO INTERNAÇÃO: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO ANÁLISE TOXICOLÓGICA: [1] SIM [2] NÃO SUBSTÂNCIAS: _____ EVOLUÇÃO: [1] CURA [2] CURA NÃO CONFIRMADA [3] SEQUELA [4] ÓBITO [5] ÓBITO OUTRA CAUSA [8] OUTRA _____ [9] IGNORADO HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: _____ DIAGNÓSTICO DE ALTA: _____ CID: _____ DATA DE ALTA PELO CCI: ____/____/____ AValiação FINAL: [] (VER CÓDIGO NO VERSO) RESPONSÁVEL PELA ALTA: _____				

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

INÍCIO DOS SINTOMAS: ____/____/____ ÀS ____:____ h.

FC: _____ PA: _____ FR: _____ T: _____ DEXTRO: _____

GERAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		
<input type="checkbox"/> ANASARCA	<input type="checkbox"/> DESIDRATAÇÃO	<input type="checkbox"/> FEBRE
<input type="checkbox"/> ANOREXIA	<input type="checkbox"/> DISTÚRBO METABÓLICO	<input type="checkbox"/> HIPERTERMIA
<input type="checkbox"/> ASTENIA / FRAQUEZA	<input type="checkbox"/> DISTÚRBO ÁCIDO BASE	<input type="checkbox"/> HIPOTERMIA
<input type="checkbox"/> CEFALÉIA	<input type="checkbox"/> DISTROFIA	<input type="checkbox"/> ICTERÍCIA
<input type="checkbox"/> CHOQUE	<input type="checkbox"/> DOR	<input type="checkbox"/> INCONTINÊNCIA URINÁRIA
<input type="checkbox"/> CIANOSE	<input type="checkbox"/> EDEMA	<input type="checkbox"/> INCONTINÊNCIA FECAL
		<input type="checkbox"/> LACRIMEJAMENTO
		<input type="checkbox"/> LIPOTIMIA
		<input type="checkbox"/> MAL ESTAR
		<input type="checkbox"/> MIALGIA
		<input type="checkbox"/> PALIDEZ
		<input type="checkbox"/> PRURIDO
		<input type="checkbox"/> RUBOR FACIAL
		<input type="checkbox"/> SANGRAMENTO
		<input type="checkbox"/> SEPTICEMIA
		<input type="checkbox"/> SIALORRÉIA
		<input type="checkbox"/> SIALOSQUESE
		<input type="checkbox"/> SÍNCOPE
		<input type="checkbox"/> SUDORESE
		<input type="checkbox"/> TONTURA
		<input type="checkbox"/> OUTRAS: _____

NEUROLÓGICAS / PSÍQUICAS <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		
<input type="checkbox"/> ABALOS MUSCULARES	<input type="checkbox"/> COMA	<input type="checkbox"/> FASCILAÇÕES
<input type="checkbox"/> AGITAÇÃO	<input type="checkbox"/> CONFUSÃO MENTAL	<input type="checkbox"/> HIPERATIVIDADE
<input type="checkbox"/> AGRESSIVIDADE	<input type="checkbox"/> CONVULSÕES	<input type="checkbox"/> HIPERREFLEXIA
<input type="checkbox"/> ALUCINAÇÃO	<input type="checkbox"/> DIPLOPIA	<input type="checkbox"/> HIPERTONIA
<input type="checkbox"/> ANISOCORIA	<input type="checkbox"/> DISFONIA	<input type="checkbox"/> HIPOATIVIDADE
<input type="checkbox"/> ARREFLEXIA	<input type="checkbox"/> DISTONIA	<input type="checkbox"/> HIPOREFLEXIA
<input type="checkbox"/> ATAXIA	<input type="checkbox"/> DISTÚRBO DE COMPORTAMENTO	<input type="checkbox"/> HIPOTONIA
<input type="checkbox"/> CÁIBRAS	<input type="checkbox"/> DISTÚRBO DA FALA	<input type="checkbox"/> IRRITABILIDADE
		<input type="checkbox"/> LETARGIA
		<input type="checkbox"/> MIDRIASE
		<input type="checkbox"/> MIOSE
		<input type="checkbox"/> NISTÁGMO
		<input type="checkbox"/> OPSTÓTONO
		<input type="checkbox"/> PARALISIA
		<input type="checkbox"/> PARESTESIA
		<input type="checkbox"/> PTOSE PALPEBRAL
		<input type="checkbox"/> REFL. FOTOMOTOR
		<input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA
		<input type="checkbox"/> TORPOR
		<input type="checkbox"/> TREMORES
		<input type="checkbox"/> VERTIGEM
		<input type="checkbox"/> VISÃO TURVA
		<input type="checkbox"/> ZUMBIDO
		<input type="checkbox"/> OUTRAS: _____

GASTROINTESTINAIS <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		RESPIRATÓRIAS <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		CARDIOVASCULARES <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
<input type="checkbox"/> CÓLICAS	<input type="checkbox"/> MELENA	<input type="checkbox"/> APNÉIA	<input type="checkbox"/> RONCOS	<input type="checkbox"/> ARRITMIA	<input type="checkbox"/> MÁ PERFUSÃO
<input type="checkbox"/> DIARRÉIAS	<input type="checkbox"/> NÁUSEAS	<input type="checkbox"/> BRAPNÉIA	<input type="checkbox"/> SIBILOS	<input type="checkbox"/> BRADICARDIA	<input type="checkbox"/> TAQUICARDIA
<input type="checkbox"/> DOR ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> OBSTIPAÇÃO	<input type="checkbox"/> DISPNÉIA	<input type="checkbox"/> TAQUIPNÉIA	<input type="checkbox"/> DOR PRÉCORDIAL	<input type="checkbox"/> PALPITAÇÕES
<input type="checkbox"/> ENTERORRAGIA	<input type="checkbox"/> VÔMITOS	<input type="checkbox"/> ESTERTORES	<input type="checkbox"/> TOSSE	<input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO	<input type="checkbox"/> P. C. R.
<input type="checkbox"/> HEMATÊSE	<input type="checkbox"/> OUTRAS	<input type="checkbox"/> INS. RESPIRATÓRIA	<input type="checkbox"/> OUTRAS	<input type="checkbox"/> HIPOTENSÃO	<input type="checkbox"/> OUTRAS
<input type="checkbox"/> INSUF. HEPÁTICA		<input type="checkbox"/> OBSTRUÇÃO NASAL		<input type="checkbox"/> INSUF. CARDÍACA	
		<input type="checkbox"/> RINORRÉIA			

RENAIS <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO		CUTÂNEO-MUCOSA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
<input type="checkbox"/> ANÚRIA	<input type="checkbox"/> OLIGÚRIA	<input type="checkbox"/> ABSCESSO	<input type="checkbox"/> HEMATOMA
<input type="checkbox"/> COLÚRIA	<input type="checkbox"/> POLIÚRIA	<input type="checkbox"/> BOLHAS	<input type="checkbox"/> HIPEREMIA
<input type="checkbox"/> DISÚRIA	<input type="checkbox"/> SEDIM. URINÁRIO	<input type="checkbox"/> DISCROMIA	<input type="checkbox"/> NECROSE
<input type="checkbox"/> HEMATÚRIA	<input type="checkbox"/> OUTRAS	<input type="checkbox"/> ECMOSE	<input type="checkbox"/> PETÊQUIAS
<input type="checkbox"/> INSUF. RENAL		<input type="checkbox"/> EXANTEMA	<input type="checkbox"/> QUEIMADURA
			<input type="checkbox"/> LESÃO CUTÂNEA: _____
			<input type="checkbox"/> LESÃO MUCOSA: _____
			<input type="checkbox"/> LOCAL DA PICADA: _____
			<input type="checkbox"/> OUTRAS: _____

OUTRAS: _____

EXAMES LABORATORIAIS (admissão):			
COLINESTERASES: PI: _____	Er: _____	T: _____	HT: _____
ALCOOLEMIA: _____	CCD: [] POS. [] Neg. [] Não realizado		
HEMOGRAMA: _____			
GOAGULOGRAMA (TC, AP, INR): _____			
GASOMETRIA ARTERIAL: _____			
ELETRÓLITOS: Na: _____	K: _____	Cl: _____	Ca: _____ Mg: _____ GLICEMIA: _____
BILIRRUBINAS: _____	TGO: _____	TGP: _____	GGT: _____ FA: _____
URÉIA: _____	CREATININA: _____	CK: _____	CKMB: _____ DHL: _____
AMILASE: _____	ALBUMINA: _____	URINA I: _____	
RX TÓRAX: _____			
ECG: _____			
OUTROS: _____			

AVALIAÇÃO DE ESPECIALISTAS: _____

TRATAMENTO	A - TRATAMENTO INICIAL	B - TRATAMENTO PROPOSTO	C - TRATAMENTO REALIZADO
A B C	A B C	A B C	A B C
(01) (01) (01) NENHUM	(08) (08) (08) DEMULCENTES	(15) (15) (15) CATÁRTICOS	(22) (22) (22) ANTÍDOTO: _____
(02) (02) (02) OBS. CLÍNICA	(09) (09) (09) NEUTRALIZAÇÃO	(10) (10) (10) DIURESE FORÇADA	(23) (23) (23) SORO: _____
(03) (03) (03) TRAT. SINTOMÁTICO	(10) (10) (10) EMESE	(17) (17) (17) HEMODIÁLISE	(88) (88) (88) OUTRO: _____
(04) (04) (04) TRAT. SUPORTE	(11) (11) (11) LAVAGEM GÁSTRICA	(18) (18) (18) HEMOPERFUSÃO	(99) (99) (99) IGNORADO
(05) (05) (05) DESC. CUT/MUCOSA	(12) (12) (12) IRRIGAÇÃO INTESTINAL	(19) (19) (19) EXSANGUÍNEO PERF.	
(06) (06) (06) DESCONT. OCULAR	(13) (13) (13) CARVÃO AT. DOSE ÚNICA	(20) (20) (20) RETIRADA ENDOSC.	
(07) (07) (07) DILUIÇÃO	(14) (14) (14) CARVÃO AT DOSE MÚLTIPLA	(21) (21) (21) INTERV. CIRÚRGICA	

AVALIAÇÃO		RESPONSÁVEL PREENCHIMENTO	
[1] NÃO TÓXICO	[4] INTOXICAÇÃO LEVE	_____	_____
[2] PROVAVELMENTE NÃO TÓXICO	[5] INTOXICAÇÃO MODERADA	_____	_____
[3] INTOXICAÇÃO NÃO EXCLUÍDA	[6] INTOXICAÇÃO GRAVE	_____	_____
		ASSINATURA	

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

1. Informações do Participante da Pesquisa

Nome:		
Documento de Identidade (tipo):	Nº.:	Sexo: () M () F
Local de Nascimento:	Data de Nascimento: / /	
Endereço:	Nº.:	
Complementos:	Bairro:	
Cidade:	Estado:	
CEP:	Telefones:	

2. Informações do Responsável Legal

Nome:		
Documento de Identidade (tipo):	Nº.:	Sexo: () M () F
Local de Nascimento:	Data de Nascimento: / /	
Endereço:	Nº.:	
Complementos:	Bairro:	
Cidade:	Estado:	
CEP:	Telefones:	

3. Título do Projeto de Pesquisa

“Estudo dos casos de intoxicações em um Hospital da cidade de São Paulo”
--

4. Duração da Pesquisa

Quatro anos

5. Nome do Pesquisador Responsável

Mauricio Yonamine	
Cargo/ Função: Professor Doutor	Nº de registro do Conselho Regional: CRF-SP: 21507

6. Instituição/Instituições

Universidade de São Paulo e Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya

Prezado (a) senhor (a)

Meu nome é Mauricio Yonamine, sou professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) e junto com a aluna de doutorado, Sarah Carobini Werner de Souza Eller, o aluno de mestrado Alexandre Dias Zucoloto que também faz parte da equipe do Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya, assim como Dra. Ligia Fruchtengarten, Dra. Edna Maria Miello Hernandez, Dra. Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira e farmacêutico Paulo



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Tenório de Cerqueira Neto convidamos você a participar do projeto de pesquisa intitulado “Estudo dos casos de intoxicações em um Hospital da cidade de São Paulo”.

Nesta pesquisa serão incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade, com suspeita de intoxicação, passíveis de análises toxicológicas, que forem atendidos pelo Centro de Controle de Intoxicações (CCI) de São Paulo alocado no Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya e que consentirem em participar voluntariamente do estudo. Aqueles que estiverem em estado inconsciente, porém acompanhados de um responsável legal, e o mesmo autorizar a coleta do material, também será incluído. De forma semelhante será aplicado a menores de idade. O objetivo desta pesquisa é identificar as substâncias mais comumente encontradas em casos de intoxicações e com isso favorecer ações preventivas e evitar estas intoxicações.

Se você aceitar participar da pesquisa, um membro da equipe irá perguntá-lo sobre dados pessoais e informações sobre o possível caso de intoxicação. Desse modo, estamos solicitando a sua permissão para utilizar as informações contidas na sua ficha de atendimento hospitalar e também para um profissional de saúde do Hospital coletar cerca de 3 mL sangue e 3 mL de urina. As amostras serão analisadas para tentar verificar qual a provável substância que causou a intoxicação.

Não haverá benefícios diretos ao participante da pesquisa, mas o estudo será importante para o estabelecimento de um banco de dados que fornecerá informações para campanhas de prevenção às intoxicações. O risco à sua saúde será mínimo e haverá apenas a coleta de aproximadamente 3 mL de urina e 3 mL de sangue periférico (sangue circulante nas suas veias), com alguns possíveis efeitos indesejados referentes a coleta de sangue (hematoma, pequenas manchas escuras, que podem ser castanhas, encarnadas ou azul-negro, localizada sob a pele, dor no local da picada).

As amostras serão acondicionadas em recipiente plástico adequado, devidamente identificadas por números, para que seja preservada a sua identidade, e encaminhado ao Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, onde será mantido sob refrigeração, para posterior análise toxicológica. Após o término da pesquisa as amostras serão devidamente descartadas em recipiente apropriado para o descarte de material biológico. Os dados e os resultados obtidos durante a pesquisa serão confidenciais. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados deste estudo forem publicados em artigos de revistas científicas ou forem apresentados em temas de aulas e debates.

Você não receberá pagamento, portanto, a sua participação neste estudo é voluntária. Entretanto, caso haja despesas em virtude de sua participação na pesquisa, esses gastos serão

Páginas 2 de 3



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

ressarcidos. Da mesma forma, haverá indenização no caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem que isto traga qualquer prejuízo à continuidade da assistência médica. É garantido a você, a qualquer tempo, receber informações sobre procedimentos da pesquisa para eliminar quaisquer dúvidas que possam surgir. Caso você desista de participar da pesquisa, poderá solicitar a retirada de seus dados deste projeto.

Em caso de dúvidas, entrar em contato com: Sarah Carobini W. S. Eller (fone 3091-2194) e e-mail: sarahcarobini@usp.br; Alexandre Dias Zucoloto (fone 5012-2399) e email: adzucoloto@usp.br; Prof. Dr. Mauricio Yonamine (fone 3091-2194) e e-mail: yonamine@usp.br ou com a Dra Ligia Fruchtengarten (fone 5012-2399) e email: lfruchtengarten@uol.com.br

Duas vias do termo de consentimento livre e esclarecido serão assinadas pelo pesquisador responsável e por você (participante da pesquisa), sendo que uma cópia ficará com você e a outra cópia ficará com o pesquisador responsável desta pesquisa.

Eu _____ declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante da pesquisa
ou do responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

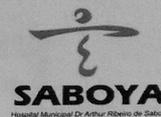
Para qualquer questão, dúvida, esclarecimento ou reclamação sobre aspectos éticos dessa pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - Bloco 13A – Butantã – São Paulo – CEP 05508-900. Fone: 3091-3622, fone-fax: 3091-3677 – e-mail: cepfci@usp.br

ANEXO III

Aprovação Comissão de Ética do Hospital Municipal Dr Arthur Ribeiro de Saboya



Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Autarquia Hospitalar Municipal
Hospital Municipal Dr Arthur Ribeiro de Saboya



São Paulo, 23 de Setembro de 2.015.

Ofício nº 011/CEM/HMARS-2015

Prezada Doutora,

A Comissão de Ética do Hospital entende que projetos de pesquisa intitulados “Aplicação de técnicas estatísticas multivariadas para o mapeamento dos casos de Intoxicações agudas atendidas no Centro de Controle de Intoxicações da Cidade de São Paulo” e “Correlação entre concentração sanguínea de cocaína, cocaetileno, anidroecgonina metil éster e a gravidade de suas manifestações clínicas em pacientes atendidos pelo Centro de Controle de Intoxicações da Cidade de São Paulo.

Cabe salientar a alta prevalência dessas intoxicações na nossa região e que a detecção do agente tóxico pode indicar a gravidade do caso e melhor direcionar o tratamento.

A pesquisa é de risco baixo, pois a coleta de sangue não implica em risco adicional ao paciente e será realizada com materiais descartáveis por profissionais competentes deste Hospital.

Sendo assim, essa Comissão considera relevante o desenvolvimento da pesquisa e de seu aceite.

Aproveito a oportunidade para renovar protestos de elevada e distinta consideração.

Dra. Maria de Lourdes de Jesus Fernandes
Presidente
Comissão de Ética - HMARS

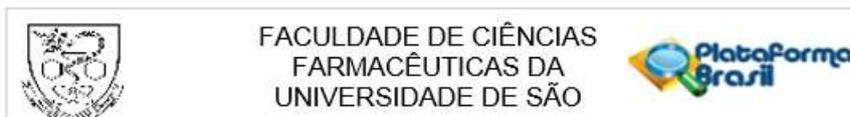
Ilustríssima Senhora
Dra Ligia Veras Gimenez Fruchtengarten
Coordenadora Clínica
Centro de Controle de Intoxicações
Hospital Municipal Dr. Arthur Ribeiro de Saboya

MLJF/acpls

Av. Francisco de Paula Quintanilha Ribeiro, 860 – Jabaquara
CEP 04330-020 – São Paulo/SP
Fone (11) 3394-8380

ANEXO IV

Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo dos casos de intoxicações em um Hospital da cidade de São Paulo

Pesquisador: Mauricio Yonamine

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37890414.7.0000.0067

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.450.361

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado "Correlação entre concentração sanguínea de cocaína, cocaetileno e anidroecgonina metil éster e a gravidade de suas manifestações clínicas em pacientes atendidos pelo Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo" é um subprojeto do projeto "Aplicação de técnicas estatísticas multivariadas para o mapeamento dos casos de intoxicações agudas atendidos no Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo", previamente aprovado por este CEP. Este subprojeto será realizado como parte prática do mestrado de Alexandre Dias Zucoloto sob orientação do Prof. Dr. Mauricio Yonamine e co-orientação da Dra. Carolina Dizíoli R. de Oliveira. As intoxicações ocasionadas por drogas de abuso, entre as quais destaca-se a cocaína, representam um grave problema de saúde pública. Poucos estudos correlacionam a concentração sanguínea de cocaína e a gravidade de suas manifestações clínicas em pacientes de pronto-socorro. Será realizado estudo prospectivo com a inclusão de 300 pacientes com idade superior a 18 anos admitidos no pronto-socorro do Hospital Dr. Arthur Ribeiro de Saboya com diagnóstico de intoxicação por cocaína e resultado de triagem em urina positivo para esta substância e que concordem em participar. Pacientes inconscientes serão incluídos desde que acompanhados por responsável legal que consinta com sua participação. Os participantes serão divididos em grupos conforme a forma de uso de cocaína, crack e etanol (isolados ou associados entre si). Durante o atendimento serão obtidos os dados epidemiológicos

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8988 E-mail: cepfcf@usp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 1.450.361

(idade, gênero), tipo de ocorrência, circunstância, tipo de exposição, via de exposição, manifestações clínicas, evolução do caso e exames laboratoriais específicos para infarto agudo do miocárdio (IAM). Serão coletadas amostras de sangue para quantificação das substâncias de interesse. A gravidade dos sintomas clínicos no Sistema Nervoso Central (SNC), no Sistema Cardiovascular (CV) e relacionados à Temperatura Axilar (T) será determinada pelo uso do instrumento Stimulant Intoxication Scale (SIS).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é verificar se existe correlação entre concentração sanguínea de cocaína, cocaetileno (produto da interação de cocaína com etanol) e anidroecgonina metil éster (bioindicador do uso de crack) e a prevalência e gravidade das manifestações clínicas em pacientes atendidos pelo Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo (CCI-SP).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos da pesquisa estão associados à possibilidade de hematoma após a coleta de amostras de sangue. Há riscos relacionados à divulgação de informações confidenciais, que não foram apresentados pelos pesquisadores no projeto. Não haverá benefícios diretos aos participantes, mas a realização deste estudo possibilitará obter informações que auxiliarão na prevenção e tratamento deste tipo de intoxicação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os procedimentos que serão realizados neste subprojeto já estavam, em sua quase totalidade, previstos no projeto anteriormente aprovado. O único procedimento adicional à utilização do instrumento Stimulant Intoxication Scale (SIS) que será preenchido com base em dados da evolução do paciente cuja coleta já era prevista no projeto maior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A apresentação dos termos obrigatórios já foi avaliada por ocasião da aprovação do projeto maior. As instituições participantes e a equipe de pesquisa não foram alteradas. O TCLE foi levemente modificado para adequá-lo ao subprojeto. Estas alterações não comprometem o entendimento do TCLE por parte dos participantes e são apresentadas a seguir: o título do projeto de pesquisa foi alterado de: "Aplicação de técnicas estatísticas multivariadas para o mapeamento dos casos de intoxicações agudas atendidos no Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo" para "Estudo dos casos de intoxicações em um Hospital da cidade de São Paulo", que é o título público da pesquisa, para facilitar o entendimento do participante; na descrição da equipe foi incluída a designação do enfermeiro Alexandre Dias Zucoloto como aluno de mestrado da FCF/USP; foram

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8986 E-mail: cepcf@usp.br

Página 02 de 04



Continuação do Parecer: 1.450.361

incluídas as formas de contato com o pesquisador Alexandre Dias Zucoloto. O Subprojeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Municipal Arthur Ribeiro de Saboya.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este CEP considera o projeto aprovado.

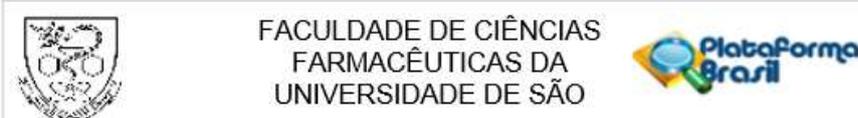
Considerações Finais a critério do CEP:

Este CEP considera o projeto aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta.pdf	05/11/2015 18:46:41	JORGE ALVES DE LIMA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_620422_E1.pdf	04/11/2015 08:48:40		Aceito
Outros	Subprojeto.docx	04/11/2015 08:47:04	Mauricio Yonamine	Aceito
Outros	Hospital.jpg	04/11/2015 08:46:31	Mauricio Yonamine	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/11/2015 08:43:12	Mauricio Yonamine	Aceito
Outros	Termo de Assentimento.pdf	24/10/2014 15:01:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/10/2014 15:00:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO COMITÊ DE ÉTICA.pdf	24/10/2014 15:00:26		Aceito
Outros	Ficha de Atendimento Hospitalar (HMARS).pdf	24/10/2014 13:07:59		Aceito
Outros	Declaração de Anuência Instituição Co-participante.pdf	24/10/2014 12:02:48		Aceito
Outros	Declaração de Anuência FCF-USP.pdf	24/10/2014 12:02:35		Aceito
Outros	Descrição da Equipe e Declarações de Participação.pdf	24/10/2014 12:02:04		Aceito

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8986 E-mail: cepfcf@usp.br



Continuação do Parecer: 1.450.361

Outros	Parecer Comitê de Ética Hospital.pdf	24/10/2014 12:01:40		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	24/10/2014 12:00:37		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 14 de Março de 2016

Assinado por:
Cristina Northfleet de Albuquerque
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8988 E-mail: cepfcf@usp.br

Página 04 de 04

ANEXO V

Ficha do aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9141 - 9481463/1 - Alexandre Dias Zucoloto

Email: adzucoloto@usp.br
Data de Nascimento: 28/07/1985
Cédula de Identidade: RG - 32.753.159-9 - SP
Local de Nascimento:
Nacionalidade:
Graduação: Curso de Enfermagem - Universidade Bandeirante de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2009

Curso: Mestrado
Programa: Toxicologia e Análises Toxicológicas
Data de Matrícula: 07/07/2015
Início da Contagem de Prazo: 07/07/2015
Data Limite para o Depósito: 07/05/2018
Orientador: Prof(a). Dr(a). Maurício Yonamine - 07/07/2015 até o presente. Email: yonamine@usp.br
Co-orientador: Prof(a). Dr(a). Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira - 12/08/2015 até o presente. Email: cdro@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 07/07/2015
Prorrogação(ões): 120 dias
Período de 07/01/2018 até 07/05/2018
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 16/08/2016
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 07/07/2015
Prorrogação em 21/11/2017

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor a partir de 20/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 05/02/2018

Impresso em: 24/03/2018 10:33:03

24/03/2018

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9141 - 9481463/1 - Alexandre Dias Zucoloto

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBC5802-3/7	Tópicos Avançados em Toxicologia I	04/08/2015	16/11/2015	15	1	90	A	N	Concluída
HEP5794-2/1	Análise de Dados Epidemiológicos (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	05/08/2015	16/09/2015	60	4	100	A	N	Concluída
EDM5104-2/1	Formação e Prática Docente na Educação em Ciências (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	11/08/2015	16/11/2015	120	8	92	B	N	Concluída
ENC5864-4/3	Estatística Aplicada à Saúde (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	23/02/2016	02/05/2016	90	0	-	-	N	Pré-matricula indeferida
FBC5803-3/8	Sistemas de Garantia da Qualidade em Laboratórios de Ensaio	15/03/2016	28/03/2016	30	2	100	A	N	Concluída
FBC5741-6/4	Análise Toxicológica de Fármacos e Drogas que Causam Dependência	02/05/2016	05/06/2016	60	4	100	A	N	Concluída
FBC5758-3/1	Toxicologia dos Praguicidas	13/09/2016	24/10/2016	90	6	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	0	25	25
Estágios:			
Total:	0	25	25

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 05/02/2018

Impresso em: 24/03/2018 10:33:03

ANEXO VI
Curriculum Vitae

Alexandre Dias Zucoloto

Dados pessoais

Nome Alexandre Dias Zucoloto
Filiação Jose Antonio Zucoloto e Eunice Dias Pereira Zucoloto
Nascimento 28/07/1985 - São Paulo/SP – Brasil

Endereço profissional Centro de Controle de Intoxicações da cidade de São Paulo
Avenida Francisco de Paula Quintanilha Ribeiro, 860
Jabaquara - Sao Paulo
04330-020, SP - Brasil

Endereço eletrônico adzucoloto@usp.br

Link para acessar ao CV <http://lattes.cnpq.br/6960447389029140>

Formação acadêmica/titulação

2015 - 2018 Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Relação entre concentração sanguínea de cocaína e cocaetileno com a gravidade das manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico de intoxicação por cocaína
Orientador: Prof. Dr. Maurício Yonamine
Co-orientador: Dra. Carolina Dizioli Rodrigues de Oliveira

2005 - 2008 Graduação em Enfermagem.
Universidade Bandeirante de São Paulo, UNIBAN, Sao Paulo, Brasil
Título: Tabagismo: Os malefícios do tabaco e a atuação do enfermeiro na abordagem ao tabagismo, Ano de obtenção: 2008
Orientador: William Malagutti

Atuação profissional

1. Centro de Controle de Intoxicações do Município de São Paulo - CCI-SP

Vínculo institucional

2009 - Atual Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Analista em Saúde - Enfermeiro , Carga horária: 30h, Regime: Dedicção exclusiva

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. SILVEIRA, G. O.; LODDI, S.; OLIVEIRA, C. D. R.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; YONAMINE, M. Headspace solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry for determination of cannabinoids in human breast milk. **Forensic Toxicology**, v. 35, n. 1, p. 125 – 132, 2017.
2. FRANCO DE OLIVEIRA, S. C. W. S. E., ZUCOLOTO, A. D., OLIVEIRA, C. D. R., HERNANDEZ, E. M. M., FRUCHTENGARTEN, L. V. G., YONAMINE, M. Determinação de etanol e metanol em sangue por Hs/Gc-Fid nos casos atendidos pelo Centro de Controle Intoxicações de São Paulo. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 6, n. 1, p. 61-71, 2016.
3. SILVEIRA, G. O.; BELITSKY, Í. T.; LODDI, S.; OLIVEIRA, C. D. R.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; YONAMINE, M. Development of a method for the determination of cocaine, cocaethylene and norcocaine in human breast milk using liquid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. **Forensic Science International**, v.265, p.22 - 28, 2016.
4. CARRAZZA, M. Z. N.; ZUCOLOTO, A. D.; ERRA, A. L.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; GARDINO, F. H.; MIGUEL, F. F. G.; MANTOVANI, C. C.; YONAMINE, M. Exposição à cocaína via leite materno. **Acta Pediatrica Portuguesa**, v.44, p.71 - 73, 2013.

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. ZUCOLOTO, A. D.; OLIVEIRA, C. D. R.; ELLER, S. C. W. S.; HERNANDEZ, E. M. M.; YONAMINE, M.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G. Chest pain related to cocaine use: case series. **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015, Natal.
2. OLIVEIRA, C. D. R.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; LODDI, S.; ZUCOLOTO, A. D.; HERNANDEZ, E. M. M.; SILVEIRA, GABRIELA DE OLIVEIRA; ROVERI, F. L.; YONAMINE, M. Cocaine poisoning in a newborn confirmed by toxicological analysis in four biological matrices: case report. **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015, Natal.

3. MACHADO, S. A.; ZUCOLOTO, A. D.; OLIVEIRA, C. D. R.; LEITE, G. M. R. D.; TORTORELLA, M. N.; HERNANDEZ, E. M. M.; LABORDE, A.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G. Comparative study of n-acetylcysteine use in paracetamol poisoning between the poison center of são paulo, brazil, and the poison center of montevideo, uruguay. **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015, Natal.
4. SILVEIRA, G. O.; BELITSKY, Í. T.; LODDI, S.; OLIVEIRA, C. D. R.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; YONAMINE, M. Determination of cocaine, cocaethylene and norcocaine in human breast milk samples using liquid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015, Natal.
5. FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; ZUCOLOTO, A. D.; OLIVEIRA, C. D. R.; ELLER, S. C. W. S.; PASSIO, S. A. M.; HERNANDEZ, E. M. M.; YONAMINE, M. Prolonged use of n-acetylcysteine in severe paracetamol poisoning associated with other drugs: case report. **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015, Natal.
6. EGITO, E. S. T.; ZUCOLOTO, A. D.; LODDI, S.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; HERNANDEZ, E. M. M. Dor torácica em drogadição: série de casos. **V Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica e 2º Simpósio Brasileiro de Toxicologia Analítica e I Fórum Brasileiro e III Fórum Baiano Sobre Suicídio**, 2014, Salvador.
7. SILVA, G. C. A.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; HERNANDEZ, E. M. M.; GRAFF, S. E.; ALVARES, M. A. Evolução clínica de intoxicação grave por ingestão de fosfeto de alumínio: Relato de caso. **V Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica e 2º Simpósio Brasileiro de Toxicologia Analítica e I Fórum Brasileiro e III Fórum Baiano Sobre Suicídio**, 2014, Salvador.
8. ERRA, A. L.; CALANDRA, R. C.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G. TENTATIVAS DE SUICÍDIO: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DE PACIENTES ATENDIDOS PELO SERVIÇO DE PSICOLOGIA DO CCI DE SÃO PAULO. **V Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica e 2º Simpósio Brasileiro de Toxicologia Analítica e I Fórum Brasileiro e III Fórum Baiano Sobre Suicídio**, 2014, Salvador.
9. ZUCOLOTO, A. D.; VERALDI, P. S.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; HERNANDEZ, E. M. M. Exposição acidental ao endosulfan com evolução fatal: relato de caso. **XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia**, 2013, Porto Alegre.
10. SOUZA, V. C.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; OLIVEIRA, C. D. R.; HERNANDEZ, E. M. M.; MANASIA, L. A. H. Perfil das Intoxicações em recém-nascidos notificadas ao centro de controle de intoxicações de São Paulo. **XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia**, 2013, Porto Alegre.
11. LEITE, G. M. R. D.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V. G.; HERNANDEZ, E. M. M. Possível transmissão transplacentária de inibidor de colinesterase: relato de caso. **XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia**, 2013, Porto Alegre.
12. SILVA, P. S.; HERNANDEZ, E. M. M.; ZUCOLOTO, A. D.; FRUCHTENGARTEN, L. V.

G.; ALMEIDA, M. V. G. T.; MEDEIROS, C. R. Perfil Epidemiológico e Clínico dos casos de intoxicação por chumbinho atendidos num centro de emergência hospitalar, no período de 2006 a 2010. **IV Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica e I Simpósio Brasileiro de Toxicologia Analítica**, 2012, Águas de Lindoia.

13. SOUZA, V. C.; TORRES, T. M.; HERNANDEZ, E. M. M.; MANTOVANNI, J. D.; ZUCOLOTO, A. D.; SOUZA, L. N.; EGITO, E. S. T.; AMARAL, D. A. Hemólise em paciente adulto após ingestão acidental de naftalina: Relato de um caso. **III Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica**, 2010, Florianópolis.

Apresentação de trabalho e palestra

1. ZUCOLOTO, A. D.

Toxicologia: Aspectos clínicos e forense: Casos clínicos

2. ZUCOLOTO, A. D.

Toxicologia e suas implicações clínicas e forenses: Casos clínicos

3. ZUCOLOTO, A.D.

Assistência de enfermagem: Medidas de descontaminação e monitorização, 2014.

4. ZUCOLOTO, A.D.

O impacto do atendimento especializado das intoxicações no desfecho hospitalar, 2012.

5. ZUCOLOTO, A.D.

Atendimento de enfermagem pré e intra hospitalar, 2011.

6. ZUCOLOTO, A.D.

A SEPSE em números: estatísticas de desempenho da UTI, 2010.

Participação em eventos

1. Apresentação de Poster / Painel no(a) **9th Congress in Developing Countries - CTDC9 / XIX Congresso Brasileiro de Toxicologia - CBTOX**, 2015. (Congresso)
CHEST PAIN RELATED TO COCAINE USE: CASE SERIES.

2. Apresentação de Poster / Painel no(a) **V Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica e 2º Simpósio Brasileiro de Toxicologia Analítica e I Fórum Brasileiro e III Fórum Baiano Sobre Suicídio**, 2014. (Congresso)

Evolução clínica de intoxicação grave por ingestão de fosfeto de alumínio: Relato de caso.

3. Apresentação de Poster / Painel no(a) **XVIII Congresso Brasileiro de Toxicologia**, 2013. (Congresso)

Perfil das Intoxicações em recém-nascidos notificadas ao centro de controle de intoxicações de São Paulo.

4. **Simpósio de Vigilância em Saúde da Cidade de São Paulo**, 2011. (Simpósio)

5. **Encontro sobre a atenção à saúde do usuário de drogas**, 2009. (Encontro)

6. **XIV Congresso Brasileiro de Medicina Intensiva**, 2009. (Congresso)

Organização de evento

1. **I Curso de Toxicologia Forense**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP. 2015 (Organização de evento).