



ACIDENTE CELOBAR: A TOXICOLOGIA EXPERIMENTAL COMO FERRAMENTA NO ESTABELECIMENTO DE NEXO CAUSAL DE INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA MACIÇA

OLIVEIRA, Rodrigo Borges de¹; CUNHA, Luiz Carlos da², VALADARES, Marize Campos³; FILHO, Marco Júnio Peres⁴, ARAÚJO, Denisson Machado de⁵

Palavras-chaves: Bário - CELOBAR - Intoxicação

1. INTRODUÇÃO

Em abril de 2003, a Vigilância Sanitária do Estado de Goiás (VISA-GO) começou a receber notificações acerca de possível intoxicação pelo contraste radiológico Celobar Lote 3040068 (Laboratório Enila). Este medicamento é uma suspensão de sulfato de bário em água ($BaSO_4$ 1 g/ml), que não sofre absorção no trato gastro-intestinal pois o sulfato de bário é insolúvel em água e não se dissocia nesse meio, o que impede a sua absorção. Um total de 185 casos de intoxicação foram investigados e relacionados à exposição ao produto, onde 153 foram confirmados, deixando um total de 30 mortes por intoxicação aguda com o Celobar em Goiás. Outros sais de bário como o nitrato de bário, $Ba(NO_3)_2$, e carbonato de bário, $Ba(CO_3)_2$, são sais solúveis em água e se dissociam neste meio e, portanto, são absorvidos no trato gastro-intestinal e provocando intoxicação conforme quadro abaixo. Este trabalho tem por objetivo investigar a toxicidade aguda através do *screening hipocrático* e letalidade do produto Celobar, comparando-o a outros sais de bário solúveis (nitrato de bário, $Ba(NO_3)_2$ e carbonato de bário, $Ba(CO_3)_2$) e insolúvel (sulfato de bário puro).

Composto	Exposição	Efeito
Carbonato de bário	Dose mínima letal (57 mg/Kg)	Morte
Carbonato de bário	Menor dose tóxica (29 mg/Kg)	Paralisia flácida sem anestesia, parestesia, fraqueza muscular
Cloreto de bário	Dose mínima letal (11,4 mg/Kg)	Morte
Sulfeto de bário	Menor dose tóxica (226 mg/Kg)	Paralisia flácida sem anestesia, fraqueza muscular, dispnéia

2. METODOLOGIA

2.1 – Animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos, pesando em média 25 g e ratos Wistar, machos (300-430 g) alojados em gaiolas de polipropileno com água e ração à vontade.

2.2 – Screening Hipocrático e DLA

Foram utilizados 2 ratos/dose (*screening hipocrático* e DLA). A administração se deu por via *per oral* (p.o.) nas seguintes concentrações, em ratos: Ba(NO₃)₂ [400 e 800 mg/kg]; Ba(CO₃)₂ [400 e 2000 mg/kg], BaSO₄ 4000 [mg/kg] e Celobar Lote 3040068 [1000, 2000 e 4000 mg/kg]. Utilizaram-se 6 grupos de 10 camundongos. Em camundongos, a administração também se deu via *per oral* (p.o.) nas seguintes concentrações: Ba(CO₃)₂ [300 e 600 mg/kg], BaSO₄ 2000 [mg/kg] e Celobar Lote 3040068 [1000, 2000 e 4000 mg/kg]. Todos os animais foram observados por até 14 dias. Os animais controle receberam solução salina fisiológica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 – Screening Hipocrático e DLA

Os ratos tratados com Ba(NO₃)₂, Ba(CO₃)₂ e Celobar Lote 3040068 apresentaram sinais de intoxicação dose-dependentes. Os seguintes sinais foram observados: tremores, eriçamento de pêlo, rinorréia, taquicardia, taquipnéia, diarreia, diminuição de reflexo de endireitamento, flacidez e paralisia muscular. O pênis e os testículos dos ratos estavam proeminentes e inflamados. Houve morte de 50% dos animais tratados com Celobar. Os ratos tratados com sulfato de bário puro mantiveram-se normais. Verificou-se letalidade nos camundongos administrados com os seguintes produtos: Ba(NO₃)₂ (800 mg/kg), Ba(CO₃)₂ (2000 mg/kg) e Celobar Lote 3040068 (2000 e 4000 mg/kg). Nenhuma morte por BaSO₄ foi observada. Para os camundongos, as doses de 1000 e 2000 mg/kg de Celobar Lote 3040068 foram letais para 10% dos animais e a dose de 4000 mg/kg levou à letalidade 50% dos animais. Esses dados mostram que a administração de sulfato de bário (sal insolúvel em água) foi segura e não apresentou toxicidade nas doses administradas, não matou nenhum dos animais e não provocou nenhum sinal fora da normalidade. Ao mesmo tempo, a administração de nitrato de bário e carbonato de bário (sais solúveis em água) foi letal na maioria das doses, gerou sinais anormais nos animais, o que evidencia um quadro de intoxicação. Igual comportamento foi verificado quando se administrou o CELOBAR Lote 3040068, o que é indicativo da presença de sais solúveis de bário neste medicamento.

4. CONCLUSÃO

O Celobar apresentou efeitos semelhantes aos sais solúveis (nitrato e carbonato) em decorrência de contaminação por 13,8% de carbonato de bário (solúvel; DL50 200 mg/kg) no contraste, enquanto que o sulfato de bário mostrou-se inócuo em doses equivalentes. Ensaio biológicos de toxicidade são úteis no esclarecimento de intoxicações humanas, acidentais ou intencionais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C.D., Casarett and Doull's Toxicology, 4th ed., 1033p., Pergamon Press, New York-NY, USA, 1991.

Blanc, P et al. Intoxication par l'eau après une preparation pour un lavement baryté. Arch. Pédiatr., v. 2, p. 871-873, 1995.

Ellenhorn, M.J., Ellenhorn's Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore-EUA, 1997.

International Program of Chemical Safety (IPCS-INCHEM) (ONU, ILO, WHO): Concise International Chemical Assessment Document 33, 2001. CD ROM 2002-2003.

Jourdan, S. et al. Suicidal poisoning with barium chloride. Forensic Science International, v. 119, p. 263-265, 2001.

Pélisser-Alicot, A. et al. Fatal poisoning due to intravasation after oral administration of barium sulfate for contrast radiography. Forensic Science International, v. 106, p. 109-113, 1999.

Savry, C. et al. Intoxication par sulfate de baryum? Ann. Fr. Anesth. Réanim., v. 17, p. 454-457, 1999.

FONTE DE FINANCIAMENTO: CNPq; UFG.

¹ Bolsista do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Farmácia da UFG – NEPET-UFG. rodrigolevita@yahoo.com.br

² Orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Faculdade de Farmácia da UFG – NEPET-UFG. lccunha@farmacia.ufg.br

³ Professor Adjunto de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFG – NEPET-UFG. marizecv@farmacia.ufg.br

⁴ Bolsista PIBIC do NEPET-UFG. marcojpf@hotmail.com

⁵ Bolsista PIBIC do NEPET-UFG. denisufg@yahoo.com.br