

# Intoxicação por colchicina em formulação manipulada

## Intoxication by Colchicine in a compounded pharmaceutical formulation

RIALA6/1181

Helena Miyoco YANO<sup>1</sup>, Adriana BUGNO<sup>1</sup>, Mariangela Tirico AURICCHIO<sup>1</sup>

\*Endereço para correspondência: <sup>1</sup>Serviço de Medicamentos, Divisão de Bromatologia e Química, Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355 CEP. 01246-902, São Paulo, SP/Brasil. E-mail: heleyano@ial.sp.gov.br.

Recebido: 31/03/2008 – Aceito para publicação: 18/11/2008

### RESUMO

O presente trabalho relata um caso de superdosagem de colchicina em cápsulas manipuladas cuja ingestão inicial ocasionou um processo de hemorragia digestiva aguda levando o paciente a óbito. A colchicina é um fármaco de baixo índice terapêutico, cuja dose máxima recomendada para o tratamento de gota é de 2,5 mg, nas primeiras 24 horas para adultos. Nas cápsulas restantes, não ingeridas, a dosagem média de colchicina, determinada por espectrofotometria (segundo a Farmacopéia Brasileira IV edição) foi de 47,36mg ou seja, cerca de 20 vezes maior que a dose máxima recomendada. O erro foi constatado na prescrição e na consulta ao prescritor por parte do manipulador do medicamento.

**Palavras-chave.** colchicina, medicamento manipulado, superdosagem.

### ABSTRACT

The present work relate a case of overdose of colchicine in a capsules of compounded pharmaceutical formulation whose ingestion dose initiated a process of acute gastrointestinal haemorrhage leading the patient to death. Colchicine is a pharmacon of low therapeutical index drug, and the maximum recommended dose for gout treatment in adult is 2.5 mg at the first 24 hours. The remaining non-ingested capsules were analyzed by spectrophotometry, and colchicine amount was determined according to the Brazilian Pharmacopoeia, IV edition. The average dosage was of 47.36 mg, that is, about 20 times higher than the maximum recommended dose. The dosage mistake was evidenced in the medicament prescription, and also in consultation the professional responsible for prescribing the medicine on the part of operator who processed the colchicines formulation.

**Key words.** colchicine, compounded pharmaceutical formulation, overdose.

### INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, a humanidade procura encontrar meios de aliviar a dor decorrente do reumatismo, da gota e de outros distúrbios similares. A colchicina foi provavelmente uma das primeiras drogas usadas com esta finalidade<sup>1,2</sup>. É um alcalóide extraído do *Colchicum autumnale* (Figura 1), indicada na terapia dos casos de ataque agudo da artrite gotosa e recomendada para uso regular entre os ataques, como medida profilática, podendo ainda evitar a progressão de uma crise aguda quando usada logo após os sintomas articulares<sup>3</sup>.

A gota é uma doença caracterizada pela elevação dos níveis de ácido úrico no sangue e acúmulo de cristais de monourato de sódio nas articulações. A colchicina inibe a multiplicação celular e produz diminuição temporária de leucócitos onde estão os cristais, diminuindo, portanto a resposta inflamatória local é rapidamente absorvida quando

administrada por via oral, com pico de concentração plasmática entre 30 minutos e 2 horas<sup>2</sup>. Seus efeitos tóxicos mais comuns são a rápida proliferação de células epiteliais no trato gastrointestinal, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal, sendo que o tratamento deve ser suspenso tão logo estes sintomas apareçam. Ocorre que a colchicina é um fármaco de índice terapêutico estreito onde a dose terapêutica é muito próxima da dose tóxica<sup>3</sup>, e, no entanto tem sido manipulada em farmácias apesar de especialidades farmacêuticas industrializadas serem facilmente encontradas no comércio. Casos de uso de fármacos de baixo índice terapêutico manipulados em farmácias ocasionarem graves riscos à saúde ou morte tem sido relatados na literatura<sup>4,5,6</sup>.

Reconhecendo-se os riscos associados ao consumo de preparações farmacêuticas à base de fármacos de índice terapêutico estreito obtidas por manipulação, a ANVISA editou a RDC no. 67 de 2007<sup>7</sup>, onde estabelece que o próprio paciente

assuma o risco da utilização de tais medicamentos por escrito, após ter recebidos as informações sobre tais riscos do médico e do farmacêutico.

## RELATO DO CASO

O laboratório de Farmacognosia do Instituto Adolfo Lutz recebeu solicitação de análise de cinco cápsulas contendo colchicina, manipuladas em farmácia de manipulação. Segundo o processo que acompanhava a amostra, um senhor de 70 anos por apresentar quadro de dor articular, buscou inicialmente atendimento médico em uma clínica, onde foi atendido por médico que lhe prescreveu medicação a ser aviada em farmácia de manipulação, e que segundo foi relatado na ocasião, o médico lhe disse não se tratar de moléstia grave e que com o uso da medicação em breve teria significativa melhora. De posse a receita que havia sido prescrita dosagem de 50mg de colchicina, o senhor dirigiu-se a farmácia de manipulação, onde solicitou a medicação. Após a ingestão da primeira dose da medicação, tendo sentido grande mal, foi necessária a busca de atendimento de socorro em Hospital, que constatou haver sido iniciado um processo de hemorragia digestiva aguda. O paciente foi a óbito no dia seguinte, constatando-se como *causa mortis*: insuficiência respiratória aguda, estado de choque hemorrágico, hemorragia digestiva aguda e úlcera gástrica, o que ocasionou grande perplexidade, não obstante o transe doloroso dos familiares da vítima. Há informações nos documentos de que a atendente da farmácia contactou com a clínica médica e que foi confirmada a dosagem. O médico, por sua vez, alegou que prescreveu corretamente, pois não existe uso para a dosagem de 50 miligramas.

Doseamento de colchicina: para o conteúdo de cada cápsula foi adicionado 10mL de diluente (etanol absoluto) em tubos de centrífuga e levou-se a agitação por 30 minutos. Após centrifugar, o sobrenadante foi transferido para balão volumétrico de 50mL e o resíduo foi sendo lavado com o diluente até completar o volume do balão, de acordo com a metodologia analítica preconizada na Farmacopéia Britânica<sup>8</sup>. Obteve-se os seguintes teores de colchicina nas cápsulas: 1) 47,5 mg; 2) 47,5 mg; 3) 48,5 mg; 4) 47,2 mg; 5) 46,3 mg.

Uma solução padrão de colchicina (padrão obtido de indústrias farmacêuticas, com certificado de análise) foi preparada na concentração de 100µg/mL com o diluente e a partir desta, 7 diluições foram preparadas (4-16µg/mL) para construir a curva analítica (Figura. 2). A linearidade foi avaliada pelo método da regressão quadrada para cada nível, sendo o limite de detecção de 0,7333µg/mL e o limite de quantificação 2,2223µg/mL determinados baseado no desvio padrão entre resposta e *slope* da adequação de regressão da curva construída nos níveis de menor concentração de colchicina.

## DISCUSSÃO

A literatura científica estabelece dose máxima ingerida de 2,5mg nas primeiras 24 horas para adultos hígidos, e a dose total administrada em ataque agudo não deve exceder a 6mg em quatro dias<sup>9</sup>, contudo no caso em questão o paciente recebeu dose da ordem de 50mg para uma ingestão do medicamento. As doses das formulações industrializadas são de apenas 0,5mg ou no máximo de 1,0mg por unidade posológica, portanto neste caso a quantidade ingerida pelo paciente correspondeu a 100 unidades de 0,5mg de especialidade farmacêutica industrializada.

Se o médico tinha a intenção de prescrever 0,5 miligramas, mas prescreveu 50 miligramas, estaria incorreto, porém o farmacêutico deveria insistir em pedir esclarecimentos sobre a prescrição do médico para confirmar a dose da receita, uma vez que a quantidade prescrita pelo médico não era usual.

A colchicina é um fármaco extremamente tóxico<sup>9</sup>, e já houve relatos de casos de morte em cidades do Brasil como: três pessoas em São Gabriel (RS), um casal no Distrito Federal, três pessoas em Itabuna (BA)<sup>5</sup> e um caso em Paraná<sup>6</sup>. A intoxicação por colchicina é extremamente grave, porém seus riscos parecem pouco conhecidos por profissionais da saúde, é necessário informar sobre as precauções e acompanhar o tratamento para evitar a ocorrência de intoxicações. O tratamento com a colchicina vem sendo abandonado devido à intensa diarreia e múltiplos efeitos colaterais que provoca<sup>3</sup>, sendo hoje um fármaco de segunda linha no tratamento da gota aguda, como alternativa aos anitinflamatórios não esteroidais (AINE). Os corticosteróides são recomendados quando os AINE e a colchicina são contra-indicados<sup>3,9</sup>. O aparecimento de efeitos tóxicos ocorre horas após a ingestão de doses altas da colchicina e os sintomas iniciais são náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia podendo ser esta sanguinolenta, devido à hemorragia gastrointestinal, pode causar dano vascular extenso resultando em choque, lesão renal com diminuição de produção de urina, fraqueza muscular e paralisia progressiva do sistema nervoso central<sup>3</sup>, quadro semelhante à *causa mortis* da vítima em questão. A morte pode ocorrer com doses baixas da droga, cerca de 7mg, resultante da paralisia dos músculos responsáveis pela respiração<sup>3</sup>, portanto a importância dos profissionais de saúde se atenderem a rígido acompanhamento do paciente, enquanto estão em tratamento com a colchicina.

## CONCLUSÃO

Este relato ilustra a sucessão de erros que culminou na morte do paciente, a prescrição de manipulação para um medicamento de baixo índice terapêutico, amplamente disponível no mercado de especialidades industrializadas e de baixo custo, a pouca preocupação com a grafia na prescrição, a falta de consulta ao prescritor por parte do manipulador para confirmar a receita e certificar-se da dosagem tendo em conta os níveis preconizados na literatura em comparação com o da prescrição.

O risco para o paciente associado à manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico deve ser bem avaliado

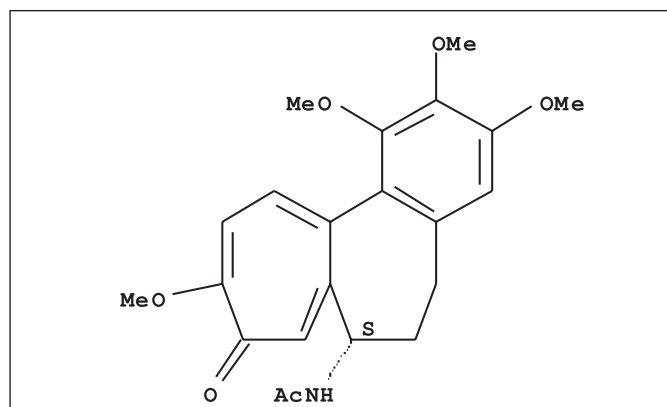


Figura 1. Estrutura química da colchicina.

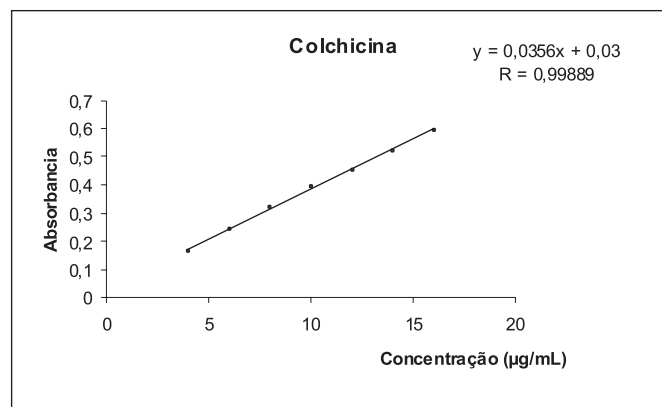


Figura 2. Curva analítica da Colchicina.

pelas autoridades reguladoras ao permitirem esta prática, pois ainda que exista legislação quanto às Boas Práticas de Manipulação, as limitações técnicas da manipulação são reais e como vimos neste caso, os erros podem ter conseqüências graves. Ainda que os defensores da manipulação tal como praticada no Brasil aleguem que o medicamento industrializado com desvio de qualidade atinge a um número muito maior de usuários, a prática no Serviço de Medicamentos tem mostrado que erros desta gravidade são raríssimos de acontecer com os medicamentos industrializados em razão de o processo industrializado ter controles bem definidos ao contrário do que ocorre no processo da manipulação. A manipulação deveria ser um recurso complementar de obtenção daquelas preparações farmacêuticas não industrializadas, principalmente nesta categoria de fármacos.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Srta. Thaís Y. Sato, bolsista FUNDAP, pela colaboração nos ensaios analíticos e as empresas Green Pharma, IGEFARMA LABORATÓRIOS S.A. e Uci-farma Indústria Farmacêutica Ltda pelos fornecimentos de padrões certificados de colchicina.

#### REFERÊNCIAS

1. Korolkovas A, Burckhalter, JH Química Farmacêutica Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 181-217, 1982.
2. Insel PA. Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents And Drug Employed In The Treatment Of Gout. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of theurapeutics. 9ª ed., editores Hardman, JG e Limbird, LE. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 617-57
3. Brasil, Leis e Decretos - RDC no. 232 de 17 de agosto de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. estabelece inclusão da substância COLCHICINA no anexo I – Substância de Baixo Índice Terapêutico. DOU de 18 de agosto de 2005. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18248&word=>. Acesso em 20 de fevereiro de 2008.
4. Yano HM, Auricchio MT. Digitoxina: superdosagem em medicamento manipulado. *Rev Inst Adolfo Lutz*.2005;64:273-75.
5. ANVISA- Manipulação de Colchicina restrita após mortes de usuários. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/noticias/2005/180805\\_4.htm](http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/noticias/2005/180805_4.htm). Acesso em: 20 de fevereiro de 2008.
6. Gabriel PMKC, Gabriel MM, Escorsin Neto F, Lopes M. Colchicina : Intoxicação e Óbito, Relato de Caso. *Visão Acadêmica*.2004;5:47-52.
7. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007.
8. British Pharmacopeia. London: The Stationary Office, 2004, p. 2319.
9. Farmacovigilância - Uso criterioso de colchicina. *Pharmacia Brasileira*.2006;X,56: 5.