



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

MONALISA MACIEL COSTA

**ENSAIOS ANALÍTICOS PARA PESQUISA DE ALPRAZOLAM
EM URINA DE PACIENTES INTOXICADOS**

**CAMPINA GRANDE -PB
2012**

MONALISA MACIEL COSTA

**ENSAIOS ANALÍTICOS PARA PESQUISA DE ALPRAZOLAM
EM URINA DE PACIENTES INTOXICADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sayonara Maria Lia Fook

CAMPINA GRANDE-PB
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

C837e

Costa, Monalisa Maciel.

Ensaio analítico para pesquisa de Alprazolam em urina de pacientes intoxicados [manuscrito] / Monalisa Maciel Costa. – 2012.

29 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Profa. Dra. Sayonara Maria Lia Fook, Departamento de Farmácia.”

1. Intoxicação. 2. Medicamento. 3. Cromatografia. 4. Espectroscopia. I. Título.

21. ed. CDD 615.9

MONALISA MACIEL COSTA

ENSAIOS ANALÍTICOS PARA PESQUISA DE ALPRAZOLAM EM URINA DE PACIENTES INTOXICADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 12/11/12.

Sayonara Maria Lia Fook.

Prof^ª Dr^ª Sayonara Maria Lia Fook / UEPB
Orientadora

Nícia Stellita C. Soares

Prof^ª Msc. Nícia Stellita da Cruz Soares / UEPB
Examinadora

Rosemary Sousa Cunha Lima.

Prof^ª. Dr^ª. Rosemary Sousa Cunha Lima / UEPB
Examinadora

ENSAIOS ANALÍTICOS PARA PESQUISA DE ALPRAZOLAM EM URINA DE PACIENTES INTOXICADOS

Costa, Monalisa Maciel¹; Fook, Sayonara Maria Lia².

RESUMO

Os medicamentos se apresentam como o principal agente tóxico responsável pelos casos de intoxicações humanas, constituindo, portanto, um grande desafio para os que trabalham com a Saúde Pública. Todavia, a ausência de um serviço especializado de análises toxicológicas dificulta um diagnóstico mais preciso dos casos. As técnicas cromatográficas e espectrofotométricas podem auxiliar na confirmação do diagnóstico. A Cromatografia em Camada Delgada Comparativa (CCDC) é uma técnica de separação simples, de baixo custo e de boa sensibilidade. A identificação do fármaco pode ser alcançada tanto quantitativamente como qualitativamente através da Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Esta pesquisa teve como proposta avaliar duas técnicas para identificação de Alprazolam em urina de pacientes com exposição tóxica por medicamentos, avaliando a seletividade, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez nas técnicas cromatográficas. O método foi otimizado, validado e aplicado de acordo com a Resolução RDC n° 899 de 29 de maio de 2003. O ensaio utilizou placas cromatográficas de Sílica Gel G-60, eluição em clorofórmio-metanol 9:1(v/v) e como agente cromogênico, o Reativo de Dragendorff. A presença do fármaco foi confirmada por análises no FTIR. O método mostrou-se seletivo, nas condições cromatográficas estabelecidas, apresentando Limite de Quantificação e Detecção de 200µg/ml e 100µg/ml respectivamente. Dentre as amostras dos pacientes intoxicados por medicamentos, não se obteve resultados positivo para o Alprazolam. As análises no FTIR mostraram que o fármaco não sofreu degradação no processo de extração. O método demonstrou atender aos requisitos de boas práticas exigidos pela RDC n° 899 de 29 de maio de 2003, sendo sensível e exato.

Palavras-Chave: Alprazolam. Espectroscopia. Cromatografia. Intoxicação.

¹ Acadêmica de Farmácia Generalista/ Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) /monalisa_maciel@msn.com

² Doutora em Farmacologia (UEPB). Coordenadora do Centro de Assistência Toxicológica de Campina Grande (Ceatox CG). Departamento de Farmácia – Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

1 INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos estão entre os medicamentos mais utilizados em todo o mundo, estima-se que entre 1% e 3% de toda a população ocidental já tenha consumido benzodiazepínicos regularmente por mais de um ano. Em virtude do menor potencial de causar dependência e maior índice terapêutico, essas substâncias tornaram-se os mais utilizados entre os medicamentos com propriedades sedativas (HUF; LOPES; ROSENFELD, 2000).

O Alprazolam é um fármaco que se apresenta em forma de cristais branco, praticamente insolúvel em água, sendo solúvel em metanol e etanol. Este fármaco é um análogo triazolo 1,4 benzodiazepina, apresentando polimorfismo. Pertence ao grupo dos benzodiazepínicos de alta potência, indicado para o tratamento dos transtornos de ansiedade, do pânico e de ansiedade associada à depressão que apresenta menor efeito sedativo em comparação a outros medicamentos da mesma classe. É considerado um benzodiazepínico de alta potência e meia-vida intermediária entre 12 e 16 horas (STOPPE, 2004; KASSAB, 2009).

O Alprazolam atua de modo seletivo sobre os receptores Ácido Gama-Aminobutírico tipo A ($GABA_A$), alterando sua conformação e aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro, potencializando assim o efeito inibitório do GABA, provocando efeitos ansiolíticos e sedativos característicos das benzodiazepinas. É metabolizado no fígado pelo complexo do citocromo P450, e biotransformado em dois importantes metabólitos ativos a α -hidroxialprazolam e 4-hidroxialprazolam. É excretado principalmente na urina sob a forma de glucuronídeos mas, pode ainda, ser eliminado através do suor, saliva e leite materno (GONÇALVES; CARVALHO; BATISTA, 2008).

O Relatório Anual de 2009 da Associação Americana dos Centros de Controle de Envenenamento registrou aproximadamente 2,5 milhões de eventos tóxicos em humanos. Destes, 52,6% ocorreram em crianças menores de 5 anos de idade e envolveram principalmente medicamentos e cosméticos. No Brasil, o Sinitox consolidou a ocorrência de aproximadamente 102 mil casos de intoxicação humana. Deste total, os medicamentos responderam por 26,47% e a faixa etária mais acometida foi a de crianças de 1 a 4 anos de idade (AMERICAN..., 2012; SISTEMA..., 2012).

O fato dos medicamentos serem apontados como a principal causa das intoxicações no Brasil nas últimas décadas, aumenta o desafio dos laboratórios de análises toxicológicas a desenvolverem metodologias analíticas para a pronta pesquisa e identificação de fármacos envolvidos nos casos de intoxicação aguda (AMÉRICO; MOSSIN, NISHIYAMA, 2008).

Afirma Karp (2005), que a cromatografia, por se tratar de um método físico-químico, pode ser utilizada para analisar, identificar ou separar os componentes de uma mistura em amostras biológicas. A separação de dois ou mais compostos, está fundamentada na distribuição diferencial dos componentes entre duas fases, uma estacionária e outra móvel, imiscível.

A Cromatografia em Camada Delgada Comparativa (CCDC) pode ser utilizada no diagnóstico de exposições tóxicas por medicamentos por apresentar procedimentos analíticos rápidos, de fácil execução, abrangentes, de baixo custo, auxiliando na identificação de psicofármacos, como o Alprazolam (TRUJILLO, et al., 2007; AMÉRICO; MOSSIN; NISHIYAMA, 2008).

A Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR, pode ser usada para identificação e caracterização de compostos orgânicos, inorgânicos e poliméricos. Basicamente o que se mede nesta análise, é a fração da energia transmitida ou absorvida em relação à incidente em determinado comprimento de onda ou número de onda.

Até recentemente, a espectroscopia na região do infravermelho era pouco utilizada em análises quantitativas em decorrência de algumas limitações inerentes à técnica. Porém, com a utilização da transformada de Fourier, aliada à evolução de técnicas quimiométricas, ao advento dos microprocessadores digitais e de técnicas computacionais avançadas, permitiu-se a análise de misturas complexas, como os medicamentos (SOUZA, et al., 2004). A identificação destas substâncias pode ser alcançada tanto quantitativamente como qualitativamente através da espectroscopia por refletância difusa no infravermelho com transformada de Fourier *Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy* - DRIFTS (YANG; IRUDAYARAJ, 2002).

Entretanto, para garantia da segurança dos resultados de doseamento, os métodos para a determinação quantitativa ou semi-quantitativa de fármacos devem ser validados, para que se tornem úteis e confiáveis e possam ser utilizados na rotina laboratorial. (ROCA et al., 2007; MOJSIEWICZ-PIENKOWSKA, 2011).

A validação consiste no ato de tornar legítimo ou legal um método, equipamento, sistema ou metodologia através do estabelecimento de documentações, visando diminuir ou controlar os fatores que levam à imprecisão ou inexatidão, para garantir a confiabilidade e rastreabilidade dos dados gerados. Para validar um método, é essencial que sejam incluídos pelo menos os seguintes parâmetros: exatidão, precisão, fidelidade, linearidade, limite de detecção e limite de quantificação, sensibilidade, especificidade, recuperação, robustez, estabilidade e intervalo de aplicação. (RIBANI, et al., 2004; LANÇAS, 2004; VALENTINI; SOMMER; MATIOLI, 2007).

A otimização das metodologias analíticas possibilita a aplicação de técnicas cromatográficas e espectrofotométricas em amostras biológicas na rotina de um laboratório de emergência toxicológica e nos serviços públicos de saúde, auxiliando na confirmação do diagnóstico e no prognóstico dos pacientes com histórico de exposição tóxica por medicamentos.

Assim, esta pesquisa teve como objetivo realizar ensaios cromatográficos avaliando a seletividade, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez para pesquisa de Alprazolam em amostras biológicas de pacientes com diagnóstico de exposição tóxica a medicamentos. A confirmação dos resultados foi realizada através da Espectroscopia Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

No Brasil, e outros países como, Alemanha, Canadá e Inglaterra, os medicamentos vêm preocupando as autoridades e os profissionais de saúde, pois se apresentam como o principal agente tóxico responsável pelos casos de intoxicações humanas, constituindo, portanto, um grande desafio para os que trabalham com a Saúde Pública (FALCÃO, 2004; SISTEMA..., 2012).

Vários episódios históricos marcaram acidentes com medicamentos, em 1937 mais de 100 crianças morreram nos Estados Unidos pelo uso de um elixir sulfanilamida, que continha como veículo o dietilenoglicol. Em 1938, como consequência deste evento, foi aprovada, nos Estados Unidos, a lei que criou a “Food and Drug Administration” (FDA), obrigando as indústrias farmacêuticas a fornecer informações a esta instituição dados clínicos sobre novos

medicamentos. Um dos acidentes marcantes relacionado ao uso de medicamentos aconteceu na Alemanha Oriental em 1961, pelo uso da Talidomida, um hipnótico não barbitúrico, prescrito na época para tratar náuseas e vômitos em mulheres grávidas, aproximadamente 12.000 crianças nasceram com focomelia (termo Grego que significa membro de focas e caracteriza um processo de deformidade dos membros). Através de estudos epidemiológicos, foi comprovado o efeito teratogênico da Talidomida e como consequência, entre 1961 a 1962, foi retirada do mercado em quase todo o mundo.

Um marco na história da organização da Assistência Farmacêutica no Brasil foi a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 30 de outubro de 1998 pela Portaria nº 3.916. Esta Portaria contempla diretrizes, como: Adoção de Relação de Medicamentos Essenciais (Rename), Regulamentação Sanitária de Medicamentos, Reorientação da Assistência Farmacêutica, Promoção do Uso Racional de Medicamentos, Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Promoção da Produção de Medicamentos, Garantia da Segurança, Eficácia e Qualidade dos Medicamentos e Desenvolvimento e Capacitação de Recursos Humanos, além de definir prioridades relacionadas à legislação, incluindo: Revisão da Rename, Assistência Farmacêutica, Promoção do Uso Racional de Medicamentos e a Organização das Atividades de Vigilância Sanitária de Medicamentos (BRASIL, 2006).

Uma significativa parcela dos medicamentos prescritos no Brasil é da classe dos psicofármacos. Estima-se que pelo menos 13% do total de fármacos consumidos no nosso país envolva Benzodiazepínicos, Antidepressivos e Neurolépticos, Anticonvulsivantes ou estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) (LUCHETTI et al., 2010) .

Rodrigues et al. (2006), afirmam que esse percentual está relacionado ao aumento da frequência de diagnósticos de transtornos psiquiátricos na população, à introdução de novos psicofármacos no mercado farmacêutico e às novas indicações terapêuticas de psicofármacos já existentes.

Os benzodiazepínicos estão entre as drogas mais prescritas no mundo. São utilizados principalmente como ansiolíticos e hipnóticos, além de possuir ação miorrelaxante e anticonvulsivante (AUCHEWSKI et al., 2004).

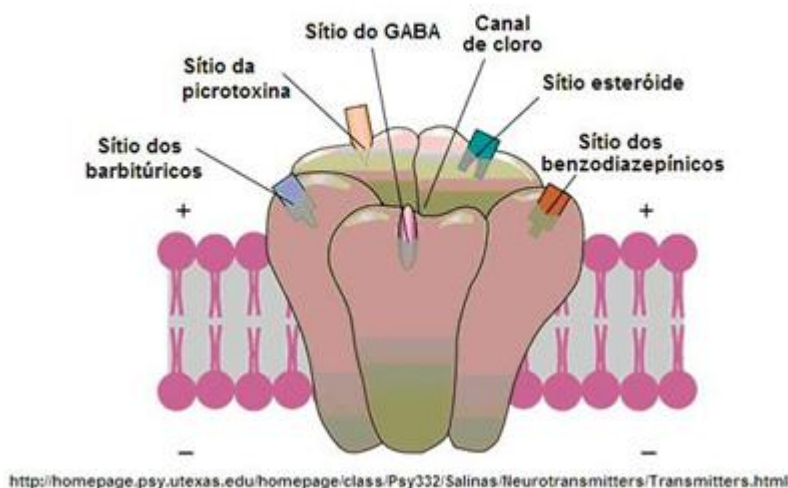
Após sua comercialização, no início dos anos 60, os Benzodiazepínicos (BZD) substituíram praticamente todas as drogas utilizadas no tratamento da ansiedade - Barbitúricos, Meprobamato, Hidrato de Cloral e outros, que provocavam sérios efeitos colaterais. Isso ocorreu

em virtude do maior índice terapêutico dessas substâncias, menor potencialidade de provocar acidentes fatais e menor tendência para produzir síndromes de abstinência e tolerância farmacológica (FORSAN, 2010).

Embora sejam drogas relativamente seguras, restrições à sua utilização têm sido cada vez maiores, devido à incidência dos efeitos colaterais, relacionados à depressão do sistema nervoso central. Dentre eles, os principais são a diminuição da atividade psicomotora, o prejuízo na memória, a desinibição paradoxal e a potencialização do efeito depressor pela interação com outras drogas depressoras, principalmente o álcool. Além disso, a depressão e a distímia (tipo de depressão crônica) podem ocorrer conseqüentemente ao uso de alprazolam e clonazepam (LACERDA et al., 2004).

Esta classe de fármacos constitui a primeira causa de exposições tóxicas, dentre os outros grupos de medicamentos em nosso meio. No entanto, as intoxicações por essa classe farmacológica excepcionalmente têm evolução letal. Exercem ação sobre o sistema nervoso central através da ligação aos receptores benzodiazepínicos no complexo do receptor dos canais de cloro do Ácido Gama-Aminobutírico (GABA). As principais manifestações das intoxicações por benzodiazepínicos são a depressão neurológica, da resposta ventilatória ao CO₂ e diminuição da frequência respiratória (OLIVEIRA et al., 2010).

Ilustração esquematizada do receptor GABA_A, com seus sítios de fixação



O diagnóstico das intoxicações pode ser realizado através da história do paciente (anamnese), dos sinais clínicos e laboratoriais.

A Cromatografia em Camada Delgada (CCD) é uma técnica de adsorção do tipo sólido-líquida. Nesse caso, a separação se dá pela diferença de afinidade dos componentes de uma mistura pela fase estacionária (DEGANI; CASS; VIEIRA., 1998). A fase estacionária corresponde a uma camada fina formada por um sólido granulado, geralmente sílica, depositado sobre uma placa de vidro, alumínio ou outro suporte inerte. Este método merece atenção especial pela sua versatilidade, rapidez, sensibilidade e nitidez das separações (EIZENDEHER, 2005).

A Espectroscopia Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), pode ser usada para identificação e caracterização de compostos orgânicos, inorgânicos e poliméricos. Basicamente o que se mede nesta análise, é a fração da energia transmitida ou absorvida em relação à incidente em determinado comprimento de onda ou número de onda (EVORA et al., 2002).

A espectrometria FTIR permite a determinação automatizada dos parâmetros de maior importância na caracterização de amostras. Hoje, os instrumentos de FTIR são informatizados o que os torna mais rápidos e mais sensíveis do que os instrumentos mais antigos dispersivos. Ele pode ser aplicado à análise de sólidos, líquidos e gases. Trata-se de uma metodologia que origina rapidamente uma informação sumária de 30 segundos por amostra, é uma técnica não poluente já que não utiliza reagentes, além de não necessitar de pessoal especializado para ser operada em rotina (MOREIRA; MARCOS; BARROS, 2002).

Para garantir que um novo método analítico gere informações confiáveis e interpretáveis sobre a amostra, ele deve passar por um processo de validação. A validação de métodos analíticos é o processo pelo qual é estabelecido, por estudos de laboratório, que as características executadas do método satisfazem aos requisitos para as aplicações analíticas praticadas. (RIBANI et al.,2004; VALENTINI; SOMMER; MATIOLI, 2007).

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Dados epidemiológicos

3.1.1 *Delineamento do estudo e instrumento de coleta de dados*

Tratou-se de uma pesquisa prospectiva, descritiva e analítica. Os dados epidemiológicos foram coletados dos pacientes admitidos com história de exposição e ou intoxicação por medicamentos no Hospital de Emergência e Trauma de Campina Grande, atendidos e notificados pelo Centro de Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), nos meses de agosto e setembro de 2012. Utilizou-se a ficha do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan)/MS para a coleta dos dados epidemiológicos desses pacientes (Anexo A).

3.1.2 *Variáveis demográficas e socioeconômicas:*

- Gênero
- Faixa Etária
- Ocupação

3.1.3 *Variáveis relativas ao evento:*

- Circunstância

3.1.4 *Variável relativa ao Agente Tóxico:*

Os grupos de medicamentos foram classificados em categorias terapêuticas, segundo o *Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification System (ATC)*.

Os medicamentos pertencentes ao nono nível dessa classificação, são classificados como os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, representado pela letra N. Neste nível estão incluídos os psicodislépticos: ansiolíticos (NO5B), antipsicóticos (NO5A), hipnótico-sedativos (NO5C) e os psicoanalépticos: antidepressivos (NO6A) e estimulantes/psicoestimulantes (NO6B).

3.1.5 *Variáveis relativas à intoxicação:*

- Avaliar os sinais e sintomas
- Classificar os casos quanto à gravidade:

Quanto ao item gravidade, adotamos o seguinte critério, com base no trabalho de King e Palmisano, 1989.

- Grave: o paciente que permanece internado após procedimentos do tipo lavagem gástrica ou observação médica.
- Moderada: ocorre algum procedimento do tipo lavagem gástrica ou observação médica, mas sem internação.
- Leve: a família recebe somente orientação ou acompanhamento por telefone e nenhum procedimento.
- Ignorada: não é possível classificar a extensão do dano.

- Evolução

Alta médica (Cura)

Transferência para outra unidade hospitalar

Ignorado

Óbito

3.2 DADOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Ensaios de Desenvolvimento e Validação da Metodologia

- **Local da Pesquisa:** Laboratório de Desenvolvimento e Certificação de Biomaterias do Nordeste, unidades da UEPB e UFCG.

Materiais

- **Solventes, reagentes e outros aparatos**
 - Alprazolam (fármaco), doação feita pelo Núcleo de odontologia e medicina Legal - NUMOL
 - Medicamento (Medley) Alprazolam
 - Acetona Vetec

- Clorofórmio Vetec
- Sulfato de Sódio Anidro Vetec
- Metanol (HPLC) Paneac
- Placas de Sílica Gel ALUGRAM SIL G 60F de (20x20) cm² foram adquiridas da Macherey-Nagel (REF: 818033).
- Cubas Cromatográficas
- Papel de filtro Qualy

- **Equipamentos**

- Estufa Med Clav
- Banho de Ultra-Som ULTRASONIC 1440A
- Centrifuga DCS-16 RV
- Câmera de Luz UV ($\lambda=264\text{nm}$)
- Espectrômetro FTIR SPECTRUM 400 Perkin-Elmer (4000 a 600 cm⁻¹ para análise das características do grupos funcionais dos fármacos).

3.2.2 Preparação dos padrões

As soluções estoque, do fármaco, foram preparadas pela dissolução de cada composto em metanol para obter a concentração de 400 µg/ mL.

3.2.3 Preparação das Amostras

- ***Procedimento de Extração: Extração Líquido-Líquido (ELL).***

Na fase de desenvolvimento do método, um importante passo foi a retirada dos interferentes das amostras. Para isto foram realizados vários procedimentos de *Clean-up*, usando ELL. Para a ELL foi usado o método de *Stas-Otto*, que considera o caráter ácido/base de cada substância do meio em que essa se encontra o seu grau de ionização, como fatores influentes em sua solubilidade em solventes orgânicos, pois a partir de mistura desses, em proporções adequadas, pode-se submeter às amostras à ELL (FIGURA 01).

Terminada a extração por sonicação ou centrifugação a fase orgânica foi recolhida, evaporada e ressuspensa para análise cromatográfica e espectrofotométrica.

3.2.4 Técnicas

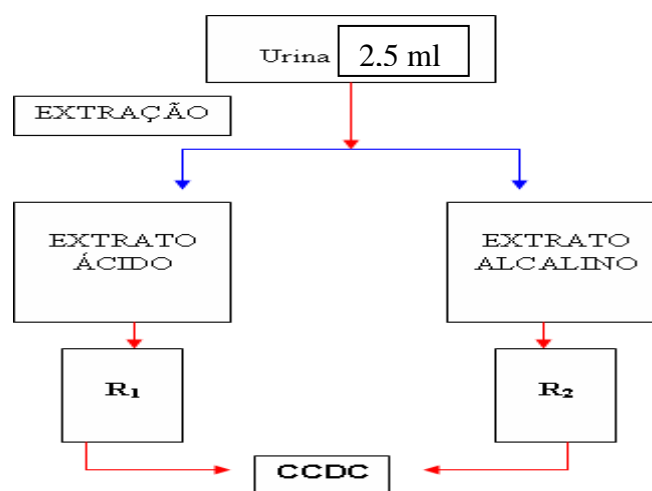
- **Análise por CCD.**

A análise por CCD foi baseada na metodologia clássica descrita por Moraes, (1991) com adaptação.

Os resíduos obtidos por ELL, foram ressuspensos em Metanol:Água (9:1) e aplicados nas placas cromatográficas, previamente ativadas em estufas a 105°C por 30 minutos. Aplicaram-se nas placas alíquotas de 20 µL dos extratos obtidos por ELL. Foi utilizado o sistema solvente constituído de mistura de clorofórmio-metanol (9:1) e clorofórmio-acetona (4:1).

Os cromatogramas foram revelados usando métodos químicos (agentes cromogênicos: Reativo de Dragendorff, Difenilcarbazona, Nitrato de Prata 1% e Cloreto Férrico 5%) e método físico (Câmara de Luz UV ($\lambda=264\text{nm}$)).

Figura 01 - Esquema de extração amostras.



FONTE: MORAES, 1991

3.2.5 Estudo de seletividade e recuperação

Seletividade

A seletividade do método foi avaliada através da extração de 6 amostras diferentes de urinas (n=6), por LLE e depois analisadas por CCDC.

Recuperação

A extração para avaliar a recuperação foi realizada pela análise de amostras, em triplicatas, contaminadas (fortificadas) em três concentrações do padrão de Alprazolam (baixa= 100µg/ml; média=200 µg/ml e alta= 400 µg/ml).

3.2.6 O Limite de Detecção (LD) e o Limite de Quantificação (LQ)

O Limite de Detecção é a menor concentração da substância em exame que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, utilizando um determinado procedimento experimental. O Limite de Quantificação é representado pela menor concentração da substância em exame que pode ser medida, utilizando um determinado procedimento experimental.

O LD foi determinado por análise de urina contaminada em concentrações decrescentes de fármaco e medicamento até a concentração possível de se detectar a presença de ambos. O LQ foi determinado por análise de urina contaminada em concentrações decrescentes de fármaco e medicamento até a concentração possível de se quantificar a presença de ambos.

3.2.7 Robustez

Na avaliação da robustez foram utilizados como solventes o metanol, a água, uma solução de clorofórmio- acetona (4:1) e uma solução de clorofórmio-metanol (9:1), para preparação dos padrões de Alprazolam.

3.2.8 Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR

Foram feitas análises de soluções metanólicas (1,0 mg/mL; n=3) do fármaco padrão e suas extrações utilizando a faixa de varredura de 4000 a 500 cm^{-1} , em temperatura ambiente.

4 DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

4.1 Aplicação do método

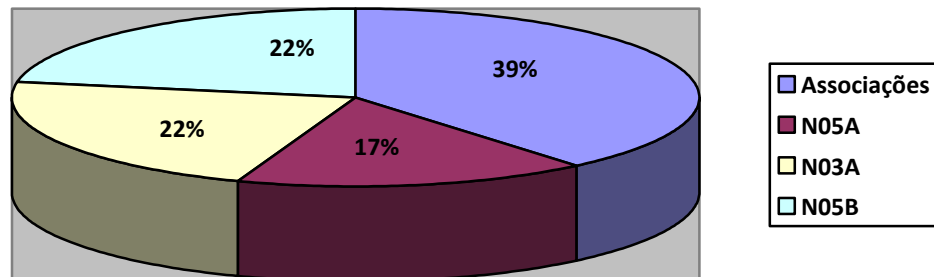
No período de agosto a setembro de 2012, o Ceatox-CG, registrou 28 casos com história de intoxicação por medicamentos. Destes, 18 casos foram classificados como

neuropsicofármacos. Na análise dos casos do uso isolado de medicamentos, os Antiepilépticos, assim como os Ansiolíticos, foram os responsáveis pelo maior número de ocorrências com um percentual de 22% (n=4) cada um. Um estudo realizado com crianças no estado de Mato Grosso do Sul verificou que os anticonvulsivantes foram os principais responsáveis pelos eventos tóxicos por medicamentos que agem no SNC (MATOS et al., 2008).

Ao analisarmos as associações de medicamentos (n=7-39%), nos chama a atenção o número de ocorrências por tentativa de suicídio (n=10-55,7%). Bernades, Turini, e Matsuo (2010) afirmam que pacientes que tentam suicídio, em sua grande maioria fazem uso de mais de um tipo de substância química – medicamentosa ou não – quando o método é a intoxicação voluntária.

Os eventos toxicológicos foram mais comuns em mulheres (55,6%), por tentativa de suicídio (55,7%) e entre adultos e jovens (38,9%) (Tabela 01). Um estudo realizado, entre os anos de 1997 e 2007, no Centro de Controle de Intoxicação (CCI), em Londrina, Paraná, analisando as tentativas de suicídio por sobredose intencional de medicamentos, com relação ao gênero, condiz com dados aqui obtidos (BERNADES; TURINI; MATZUO, 2010). Por outro lado, Gandolfi e Andrade (2006) mostra o “acidente individual” como principal fator responsável pelas exposições tóxicas a medicamentos em São Paulo seguido pela tentativa de suicídio.

Gráfico 01 - Grupos farmacológicos, de acordo com a classificação da ATC, responsáveis pelas intoxicações registradas no Ceatox-CG, entre agosto a setembro de 2012 (N= 18).



NOTA: N05A: Antipsicóticos; N03A: Antiepiléptico; N05B: Ansiolíticos e associação.

Acerca da ocupação dos pacientes, os estudantes foram os mais frequentes (n=6-33,3%). Este dado entra em desacordo com a mesma variável analisada no estudo de Turini et al. (2010), em que mostra que a ocupação mais relevante nos seu estudo é a de empregado. (Tabela 01).

Observando-se os sinais e sintomas das intoxicações, as Síndromes Tóxicas por Superdosagem de Sedativos (pupilas mióticas, tremor, hipotensão, confusão mental e sonolência) e a Extrapiramidal (choro monótono, opistótono e distonia), foram predominantes. O quadro tóxico se desenvolve dependendo da dose, do subgrupo terapêutico e do tempo entre a exposição e o atendimento. Os ansiolíticos, principalmente os Benzodiazepínicos (BZD), são compostos que apresentam maior índice terapêutico e menor potencialidade de provocar acidentes fatais e menor tendência para produzir tolerância farmacológica. (FORSAN, 2010).

Tabela 01 – Frequência do tipo de circunstância, da faixa etária, do gênero, e da ocupação dos pacientes intoxicados atendidos no Ceatox-CG.

Variável	N	%
Circunstância (N=18)		
Tentativa de Suicídio	10	55,7
Acidental	1	5,7
Outra	7	38,9
Faixa Etária (anos) (N=18)		
1---9	3	16,6
10---19	5	27,8
20---39	7	38,9
> 40	3	16,7
Gênero (N=18)		
Masculino	8	44,4
Feminino	10	55,6
Ocupação (N=18)		
Estudante	6	33,3
Do lar	4	22,2
Outra	8	44,4

Em relação à variável evolução, não se registrou nenhum óbito no período estudado. Dados nacionais, entre os anos de 2007 a 2009, mostram que os medicamentos apresentaram baixo coeficiente de letalidade médio, quando comparado aos agrotóxicos de uso agrícola e as drogas de abuso (SISTEMA...2012). Um estudo realizado por Mota et al (2012), usando dados secundários do Sistema Informação de Mortalidade (SIM)/MS, entre 1996 a 2005, identificou 4.403 óbitos relacionados a medicamentos, entretanto não foi possível estabelecer qual a principal classe de medicamentos nem o princípio ativo envolvido com o agravo.

4.2 Dados Experimentais

Para otimização do método, vários procedimentos foram realizados seguindo os parâmetros analíticos de validação, objetivando detectar a presença de Alprazolam em urina de paciente com histórico de exposição toxica a esse fármaco. A metodologia desenvolvida e validada mostrou-se em conformidade com as especificações da Resolução RDC nº899 de 29 de maio de 2003. (BRASIL, 2003).

Na avaliação da seletividade nas amostras de urina analisadas, não foram detectados interferentes nas condições de extração estabelecidas. Assim o método mostrou-se seletivo, já que as amostras não mostraram nenhum spot(mancha) semelhante aos desenvolvidos pelos padrões. No processo de validação de métodos analíticos, a especificidade ou seletividade é o primeiro passo para o desenvolvimento de um método, este parâmetro deve ser avaliado continuamente para assegurar a precisão e exatidão deste durante sua validação (SILVA et al., 2010). (Tabela 02).

Para os ensaios de recuperação, foi observada a intensidade do spot desenvolvido em cada amostra para cada nível de fortificação. Nas amostras fortificadas com 200 µg do padrão obtivemos uma recuperação de 91,7% enquanto que nas amostras fortificadas com 400 µg do mesmo o percentual médio obtido foi de 96,7%, demonstrando assim a exatidão do método. Segundo a Resolução RDC nº 899 de 29 de maio de 2003, a exatidão se dá pela concordância entre o resultado de um ensaio e um valor de referência.

Tabela 02 – Avaliação da seletividade, comparando-se spot e Rf (Relative Front) dos padrões de Alprazolam e amostras branco.

Sistema-solvente / Agente cromogênico		
	Clorofórmio-metanol(9:1,v v)	Clorofórmio-acetona(4:1,v/v)
	/ DI	/DI
Fármaco/Amostras	Rf e Cor	Rf e Cor
Padrão Alprazolam fármaco	0,5 + c	-
Padrão Alprazolam comprimido	0,26 + c	-
ABal1	-	-
ABal2	-	-
ABal3	-	-
ABal4	-	-
ABal5	-	-

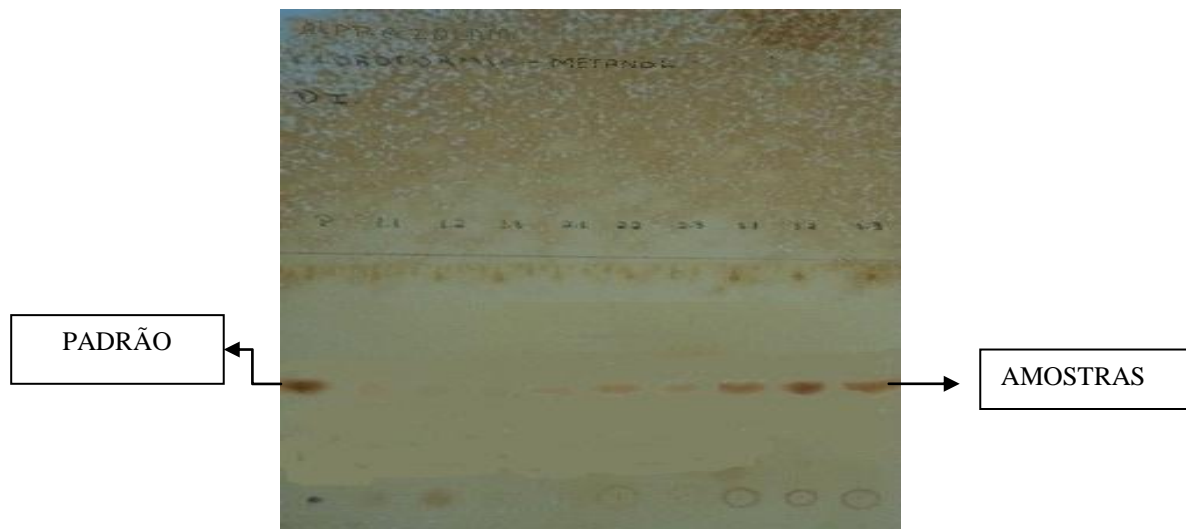
Nota: DI = Dragendorff iodado; ABal = amostra branco alcalina; Rf = fator de retenção; c = cor castanha

O Limite de Detecção e o Limite de Quantificação, para o Alprazolam, foram de 100µg/mL e 200 µg/mL, respectivamente. Ribani *et al* (2004) define o Limite de Detecção (LD) como sendo a menor concentração da substância em exame que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, utilizando um determinado procedimento experimental. O Limite de Quantificação (LQ) é representado pela menor concentração da substância em exame que pode ser medida, utilizando um determinado procedimento experimental. (Figura 01)

O método de extração utilizado, partição líquido-líquido, demonstrou-se eficaz, pois a solubilidade do fármaco avaliado possui uma elevada afinidade pela mistura de solventes utilizados nesse procedimento. Na separação do analito da matriz, a sonicação, que é o processo que utiliza a energia das ondas sonoras, mais comumente a ultrassom, se mostrou mais eficaz que a centrifugação.

O sistema formado pelos solventes clorofórmio-metanol (9:1 v/v) obteve o melhor resultado em relação ao sistema solvente clorofórmio-acetona(4:1 v/v), tendo em vista melhor resultado na separação dos padrões e amostras.

Figura 01-Identificação de Alprazolam em três níveis de fortificação (n = 3): alta, média e baixa.



Dentre os agentes cromogênicos utilizados na revelação apenas o Reativo de Dragendorff se mostrou eficaz. Observou-se através do método físico utilizando a Câmera de Luz UV, que o Alprazolam fármaco e o Alprazolam comprimido, não transmite fluorescência no comprimento de onda de 366nm.

Para avaliação da Robustez, as soluções-padrão (fármaco e medicamento) foram dissolvidas em diversos solventes como apresentado na Tabela 03. O metanol foi o solvente em que houve revelação na placa cromatográfica, tanto do fármaco como do medicamento.

Tabela 03 - Análise dos diferentes solventes da solução estoque padrão puro do fármaco e do medicamento de Alprazolam a partir do Rf.

Solvente	Alprazolam fármaco	Alprazolam medicamento
	<i>Rf</i>	<i>Rf</i>
Metanol	0,5	0,26
Água	0,6	-
Clorofórmio/Acetona (4:1)	0,56	-
Clorofórmio/Metanol (4:1)	0,52	-

NOTA: *Rf* = Relative Front; *spot*= cor/mancha

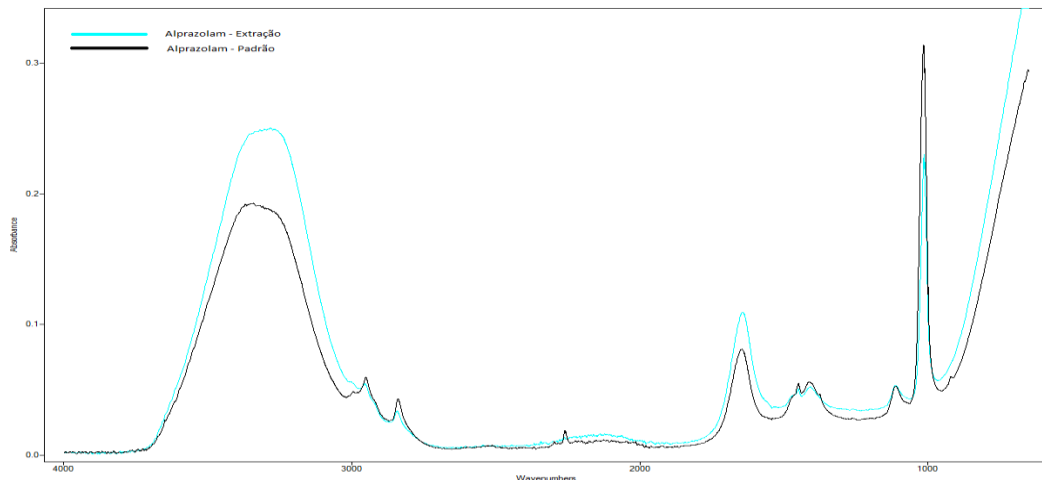
Os testes de robustez são de fundamental importância para que os analistas conheçam quais fatores devem ser estritamente controlados durante a execução de um método. Se as alterações das condições de análise produzirem resultados dentro dos limites aceitáveis de seletividade, exatidão e precisão, o método pode ser considerado robusto e tais variações podem ser incorporadas ao procedimento (CASSIANO et al., 2009).

Apesar do método ter se mostrado seletivo para o Alprazolam, ele não é específico apenas para esse fármaco. Sendo assim, o método foi aplicado em 7 (sete) amostras de pacientes com histórico de exposição tóxica por medicamentos atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), porém não foi possível obter a recuperação dos fármacos. Acredita-se que a quantidade ingerida dos medicamentos pelos pacientes foi baixa ou que pela demora da coleta da amostra, os fármacos tenham sido metabolizado pelo organismo.

Nos ensaios de confirmação por FTIR, observou-se que o Alprazolam padrão apresentou as seguintes vibrações moleculares: A deformação angular N-H de amina secundária é observada na banda em 1660 cm^{-1} . Em 1647 cm^{-1} aparece uma banda que pode ser atribuída ao estiramento C=N da imina, e em 1397 cm^{-1} aparece uma banda atribuída ao estiramento C-N das aminas. A banda característica do estiramento =C-H de carbono sp^2 do anel aromático se encontra em 3275 cm^{-1} .

O espectro do fármaco extraído da matriz biológica, mantém as mesmas características do fármaco padrão. Dessa forma podemos afirmar que a molécula não sofreu alteração durante o processo de extração (Figura 02).

Figura 02 - Espectro da análise no FTIR do padrão de Alprazolam fármaco e de amostra extraída



5 CONCLUSÃO

O método demonstrou atender aos requisitos de boas práticas exigidos pela Resolução RDC 899 de 29 de maio de 2003, sendo exato e sensível.

Dentre as amostras de pacientes intoxicados por medicamentos, não se obteve resultados positivos para o Alprazolam.

Os medicamentos constituem como um dos principais meios utilizado para tentativa de suicídio, tendência que é observada nos países de terceiro mundo, entre eles os psicofármacos, os mais utilizados. Há necessidade de uma melhor formação e atualização dos profissionais, assim como de informação aos usuários e medidas de prevenção, que poderiam alertar sobre os riscos e monitorar o uso desses medicamentos.

O Brasil, em agosto de 2006, deu o primeiro passo lançando a Portaria nº. 1.876, com as diretrizes nacionais para Prevenção do Suicídio, nas três esferas da gestão. Portanto, estudar e prevenir as tentativas de suicídio é um desafio, pois envolve recursos financeiros e sensibilidade da parte dos profissionais envolvidos.

Por outro lado, além do conhecimento dos dados epidemiológicos, é necessária a identificação dos grupos terapêuticos responsáveis pelas intoxicações. As técnicas cromatográficas e espectrofotométricas possuem uma extensa aplicabilidade em pesquisas científicas, análise química, teste de controle de qualidade de medicamentos, entre outros. Isso se dá por serem técnicas altamente sensíveis, de alta resolução, e por ser um método mais rápido e preciso. Ao analisar traços de compostos em amostras complexas, como sangue e urina, as análises toxicológicas auxiliam no prognóstico e diagnóstico de intoxicações, uma vez que é possível identificação destes compostos em amostras biológicas.

O método por CCDC tem caráter semi-quantitativo, já que a quantificação dos fármacos é baseada apenas na comparação visual dos “Spots” das amostras e dos padrões. Embora o método seja adequado para triagem, os resultados mostram que a quantificação de fármacos por métodos baseados no uso de CCDC deve possuir uma interpretação bem cautelosa, especialmente devido à incerteza associada a este tipo de comparação.

Se faz necessário a confirmação da identidade do fármaco por outras técnicas e/ou outros métodos de análise, como a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Cromatografia

Gasosa (CG), sendo assim possível correlacionar os perfis cromatográficos entre as diferentes técnicas.

ABSTRACT

The medicines are presented as the main toxic agent responsible for cases of human poisoning, thus constituting a major challenge for those working with Public Health. However, the absence of a specialized toxicological analysis hinders a more accurate diagnosis of cases. The spectrophotometric and chromatographic techniques may assist in confirming the diagnosis. A Comparative Thin Layer Chromatography (CCDC) is a separation technique simple, low cost and good sensitivity. The identification of the drug can be achieved both quantitatively and qualitatively by infrared spectroscopy Fourier transform (FTIR). This research proposal was to evaluate two techniques for identification of Alprazolam in urine of patients with toxic exposure to drugs, assessing the selectivity, accuracy, limit of detection, limit of quantification and robustness in chromatographic techniques. The method was optimized, validated and applied in accordance with Resolution RDC N°. 899 of May 29, 2003. The chromatographic assay used plates of Silica Gel G-60, elution with chloroform-methanol 9:1 (v / v) and as a chromogenic agent, the Reactive Dragendorff. The presence of the drug was confirmed by the FTIR analysis. The method proved to be selective chromatographic conditions established by presenting Limit Detection and Quantification 200µg/ml and 100µg/ml respectively. Among the patient samples drug poisoning, no positive results obtained for Alprazolam. The FTIR analysis showed that the drug did not undergo degradation in the extraction process. The method has proven to meet the requirements of good practice required by RDC N°. 899 of 29 May 2003, being sensitive and accurate.

KEYWORDS: Alprazolam. Spectroscopy. Chromatography. Intoxication

REFERÊNCIAS

AMERICAN ASSOCIATION OF POISON CENTERS TOXIC EXPOSURE SURVEILLANCE SYSTEM (AAPCC), Disponível em: < <http://www.aapcc.org/dnn/default.aspx> > acessado em 18 de setembro de 2012.

AMÉRICO, M. A.; MOSSIN, S. A. G.; NISHIYAMA, P. Perfil de fármacos por espectrofotometria no ultravioleta. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Paraná, v. 40, n. 4, p. 257-259, ago., 2008.

AUCHEWSKI, L. *et al.* Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.

BERNADES, S. S.; TURINI, C. A.; MATSUO, T. Perfil das tentativas de suicídio por sobredose intencional de medicamentos atendidas por um Centro de Controle de intoxicações do Paraná, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 7. p. 1366-1372, jul, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução - RDC Nº 899 de 29/05/2003**. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial [da] Republica República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.876, de 14 de agosto de 2006. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 15 de agosto de 2006. Seção 1, p. 65.

CASSIANO, N. M. *et al.* Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1021-1030, 2009.

DEGANI, A. L. G.; CASS, Q. B.; VIEIRA, P. C. Cromatografia, um breve ensaio. **Química Nova na Escola**, n. 7, p. 21-25, 1998.

DE SOUZA, J.S.; FERRÃO, M.F.; PARISOTTO, G.; FURTADO, J.C. Análise de medicamentos antiinflamatórios não-esteróides manipulados empregando espectroscopia no infravermelho (DRIFTS). **Revista de Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 25, n. 2, p. 91-98, 2004.

EIZENDEHER, L. B. **Comparação de métodos cromatográficos por camada delgada E líquida com kits imunológicos para detecção de aflatoxinas em amendoim in natura e doce de amendoim**. 2005. 87 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Programa de

pós-graduação em Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, 2005.

EVORA, M. C. *et al.* Comparação de técnica FTIR de transmissão, reflexão e fotoacústica na análise de poliamida- 6, reciclada e irradiada. **Polimeros: Ciência e tecnologia**, São Carlos, v. 12, n. 1, p. 60-68, 2002.

FALCÃO, C. C. **Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos em crianças de zero a 14 anos registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC (1995-2003)**. Trabalho de Conclusão de Curso (Formação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2004.

FORSAN, M. A. **O uso indiscriminado de benzodiazepínicos: uma análise crítica das práticas de prescrição, dispensação e uso prolongado**. 26 f. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização (Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais. Campos Gerais, 2010.

GANDOLFI, E.; ANDRADE, M. G. G. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 1056-1064, 2006.

GONÇALVES, A.C.; CARVALHO, A. L.; BATISTA, M. Toxicologia Mecanística, Trabalho realizado no âmbito da disciplina de Toxicologia Mecanística- Curso de mestrado de Ciências Farmacêuticas- Faculdade de Farmácia da universidade do Porto. 2008.

HUF, G.; LOPES, C. S. & ROZENFELD, S. O uso prolongado de benzodiazepínicos em mulheres de um centro de convivência para idosos, **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n.2, p. 351-362, abr./jun., 2000.

KARP J. **Biologia Celular e molecular: conceitos e experimentos**. 3 ed. Editora Manole, 2005.

KASSAB, N.M.; PAULO G.N.C. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos por CLAE para determinação de Alprazolam e Diazepam em formulações farmacêuticas de uso humano e

veterinario. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 4, out./dez. 2009.

KING, W.D.; PALMISANO P.A. Ingestion of prescription drugs by children: an epidemiologic study. **South Med J**, v. 82, n. 12, p. 1468-1471, dez. 1989.

LANÇAS, F. M. **Validação de métodos cromatográficos de análise**. São Carlos: Rima, p. 62, 2004.

LACERDA R. B. *et al.* Orientação médica sobre benzodiazepínicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2006.

LUCHETTI, G. *et al.* Fatores associados ao uso de psicofármacos em idosos asilados. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Rio Grande do Sul, v. 32, n. 2, p. 38-43, 2010.

MATOS, V. T. G. *et al.* Avaliação dos eventos tóxicos com medicamentos ocorridos em crianças no estado de Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 21, n. 2, p. 81-86, 2008.

MOJSIEWICZ-PIENKOWSKA, K. Size exclusion chromatography with evaporative light scattering detection as a method for speciation analysis of polydimethylsiloxanes II. Validation of the method for analysis of pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, Jul. 2011.

MORAES, E. C. F. **Manual de Toxicologia Analítica** – São Paulo: Roca, p. 262, 1991.

MOREIRA, J. L.; MARCOS, A. M.; BARROS P. Potencialidades da Espectrometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) na análise de vinhos. **Ciência e Técnica Vitivinícola**, v. 17, n. 1, p. 27-33, 2002.

MOTA, D. M.; MELO, J. R. R.; FREITAS, D. R. C.; MACHADO, M. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década, **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 61-70, 2012.

OLIVEIRA, J. C. *et al.* Intoxicações por Medicamentos Registradas na Região da Comcam-PR em 2007 e 2008. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 3, p. 303-308, set./dez. 2010.

RIBANI, M. *et al.* Validação de métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 771-780, set./out. 2004.

ROCA, M. F. de La *et al.* Desenvolvimento e validação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, PE, v. 88, n. 4, p. 177-180, jul., 2007.

RODRIGUES, M. A. P. *et al.* Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidade do Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 107-114. 2006.

SILVA, J. A; BEDOR, D. C. G; SOUSA, C. E. M. *et al.* Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação de diclofenaco de dietilamônio em pele humana por cromatografia líquida de alta eficiência. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 6, mar., 2010.

SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÃO TÓXICO-FARMACOLÓGICA (Sinitox). **Centro de Informação Científica e Tecnológica**, Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/sinitox>>. Acesso em 18 de setembro de 2012.

STOPPE, A. Estudo observacional de Alprazolam no tratamento da ansiedade. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 61, n. 3, p. 141-145, mar., 2004.

TRUJILLO, L.M. *et al.* Erro na manipulação de cápsulas de Alprazolam. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 308-310, 2007.

VALENTINI, S. R.; SOMMER, W. A.; MATIOLI G. Validação de métodos analíticos. **Arquivos do Mudi**, v. 11, n. 2, p. 26-31, 2007.

YANG, H.; IRUDAYARAJ, J. Rapid determination of vitamin C by NIR, MIR and FT-Raman techniques. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 54, n. 9, p. 1247-1255, 2002.

ANEXO A

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO INTOXICAÇÃO EXÓGENA		Nº	
Caso suspeito: todo aquele indivíduo que, tendo sido exposto a substâncias químicas (agrotóxicos, medicamentos, produtos de uso doméstico, cosméticos e higiene pessoal, produtos químicos de uso industrial, drogas, plantas e alimentos e bebidas), apresente sinais e sintomas clínicos de intoxicação e/ou alterações laboratoriais provavelmente ou possivelmente compatíveis.					
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2	Agravado/enferma		INTOXICAÇÃO EXÓGENA	
		Código (CID-10)	3	Data da Notificação	
		T 65.9			
Dados Gerais	4	UF	6	Município de Notificação	
				Código (IBGE)	
	8	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	
Notificação Individual	7	Data dos Primeiros Sintomas			
	8	Nome do Paciente			
	9	Data de Nascimento			
	10	(ou) Idade	11	Sexo	
		1 - Não 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	1 - M - Masculino 2 - F - Feminino 3 - Ignorado	12	Gestante
				1 - 1ª Trimestre 2 - 2ª Trimestre 3 - 3ª Trimestre 4 - Idade gestacional ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 7 - Ignorado	13
14	Escolaridade				
16	Número do Cartão SUS		18	Nome da mãe	
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	
				Código (IBGE)	
			19	Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)
					Código
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	
	24	Geo campo 1			
	26	Geo campo 2			
28	(DDD) Telefone		29	Ponto de Referência	
27	CEP				
28	(DDD) Telefone		29	Zona	
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30	Pais (se residente fora do Brasil)
Dados Complementares do Caso					
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação			
	32	Ocupação			
	33	Situação no Mercado de Trabalho			
	01 - Empregado registrado com carteira assinada	05 - Servidor público celetista	09 - Cooperativado	<input type="checkbox"/>	
	02 - Empregado não registrado	06 - Aposentado	10 - Trabalhador avulso	<input type="checkbox"/>	
	03 - Autônomo/ conta própria	07 - Desempregado	11 - Empregador	<input type="checkbox"/>	
	04 - Servidor público estatutário	08 - Trabalho temporário	12 - Outros _____	<input type="checkbox"/>	
			99 - Ignorado	<input type="checkbox"/>	
34	Local de ocorrência da exposição			<input type="checkbox"/>	
	1. Residência	2. Ambiente de trabalho	3. Trajeto do trabalho	4. Serviços de saúde	
	5. Escola/creche	6. Ambiente externo	7. Outro _____	9. Ignorado	
Dados da Exposição	35	Nome do local/estabelecimento de ocorrência			
	36	Atividade Econômica (CNAE)			
	37	UF	38	Município do estabelecimento	
				Código (IBGE)	
			39	Distrito	
	40	Bairro			
41	Logradouro (rua, avenida, etc. - endereço do estabelecimento)				
42	Número	43	Complemento (apto., casa, ...)		
44	Ponto de Referência do estabelecimento		46	CEP	
48	(DDD) Telefone		47	Zona de exposição	
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	48	Pais (se estabelecimento fora do Brasil)

Dados da Exposição	48	Grupo do agente tóxico/Classificação geral				<input type="checkbox"/>	
		01. Medicamento 05. Raticida 09. Produto químico de uso Industrial 13. Alimento e bebida	02. Agrotóxico/uso agrícola 06. Produto veterinário 10. metal 14. Outro	03. Agrotóxico/uso doméstico 07. Produto de uso Domiciliar 11. Drogas de abuso 99. Ignorado	04. Agrotóxico/uso saúde pública 08. Cosmético/higiene pessoal 12. Planta tóxica		
	49	Agente tóxico (informar até três agentes) Nome Comercial/popular		Princípio Ativo			
		1 - _____		1 - _____			
		2 - _____		2 - _____			
		3 - _____		3 - _____			
	51	Se agrotóxico, qual a finalidade da utilização					<input type="checkbox"/>
	1. Inseticida 6. Preservante para madeira	2. Herbicida 7. Outro	3. Carapaticida 8. Não se aplica	4. Raticida 9. Ignorado	5. Fungicida		
52	Se agrotóxico, quais as atividades exercidas na exposição atual				1ª Opção: <input type="checkbox"/>		
	01- Diluição 02- Pulverização 03- Tratamento de sementes 04- Armazenagem	05- Colheita 06- Transporte 07- Desinsetização 08- Produção/formulação	09- Outros 10- Não se aplica 99- Ignorado	2ª Opção: <input type="checkbox"/>	3ª Opção: <input type="checkbox"/>		
53	Se agrotóxico de uso agrícola, qual a cultura/lavoura						
54	Via de exposição/contaminação				1ª Opção: <input type="checkbox"/>		
	1- Digestiva 2- Cutânea 3- Respiratória	4- Ocular 5- Parenteral 6- Vaginal	7- Transplacentária 8- Outra 9- Ignorada	2ª Opção: <input type="checkbox"/>	3ª Opção: <input type="checkbox"/>		
56	Circunstância da exposição/contaminação					<input type="checkbox"/>	
	01- Uso Habitual 06- Erro de administração 11- Tentativa de aborto	02- Acidental 07- Automedicação 12- Violência/homicídio	03- Ambiental 08- Abuso 13- Outra	04- Uso terapêutico 09- ingestão de alimento ou bebida	05- Prescrição médica inadequada 10- Tentativa de suicídio 99- Ignorado		
58	A exposição/contaminação foi decorrente do trabalho/ ocupação?			57 Tipo de Exposição			
	1- Sim 2- Não 9- Ignorado			1- Aguda - única 2- Aguda - repetida 3- Crônica 4- Aguda sobre Crônica 9- Ignorado			
58	Tempo Decorrido entre a Exposição e o Atendimento						
	1- Hora 2- Dia 3- Mês 4- Ano 9- Ignorado						
59	Tipo de atendimento			60 Houve hospitalização?	61 Data da Internação	62 UF	
	1- Hospitalar 2- Ambulatorial 3- Domiciliar 4- Nenhum 9- Ignorado			1- Sim 2- Não 9- Ignorado	____/____/____	____	
63	Município de hospitalização		Código (IBGE)	64 Unidade de saúde	Código		
	____		____	____	____		
66	Classificação final					<input type="checkbox"/>	
	1- Intoxicação confirmada 2- Só Exposição 3- Reação Adversa 4- Outro Diagnóstico 5- Síndrome de abstinência 9- Ignorado						
68	Se intoxicação confirmada, qual o diagnóstico						
	____ CID - 10						
67	Critério de confirmação		68 Evolução do Caso				
	1- Laboratorial 2- Clínico-epidemiológico 3- Clínico		1- Cura sem sequelas 2- Cura com sequelas 3- Óbito por intoxicação exógena 4- Óbito por outra causa 5- Perda de seguimento 9- Ignorado				
69	Data do óbito		70 Comunicação de Acidente de Trabalho - CAT.		71 Data do Encerramento		
	____/____/____		1- Sim 2- Não 3- Não se aplica 9- Ignorado		____/____/____		
Informações complementares e observações							
Observações:							
_____ _____ _____							
Investigador	Município/Unidade de Saúde				Cod. da Unid. de Saúde		
	____				____		
	Nome		Função		Assinatura		
	____		____		____		
Intoxicação Exógena			Sinan NET			SVS 09/06/2005	