

# Gestão da Intoxicação por Bloqueadores de Canais de Cálcio

## Management of Calcium Channel Blockers Poisoning

Rita Pinto Araújo<sup>1</sup> , Rita Soares Costa<sup>1</sup> , João Campos Cunha<sup>1</sup> , Maria Pacheco<sup>2</sup> , Elsa Meireles<sup>3</sup> , João Carvalho<sup>3</sup> , Ricardo Pinho<sup>3</sup> 

### Resumo:

A intoxicação por bloqueadores de canais de cálcio é geralmente subestimada, sendo uma condição potencialmente *life-threatening* pelos seus efeitos hemodinâmicos graves. Dependendo da idade, comorbilidades, co-ingestão de outros medicamentos e da magnitude da ingestão tóxica, a apresentação pode variar desde assintomática até choque. Altas doses de insulina parecem ser uma terapêutica adjuvante eficaz, apesar da inexistência de estudos randomizados. Este artigo relata uma série de casos de intoxicação voluntária por bloqueadores de canais de cálcio com melhoria clínica após tratamento com altas doses de insulina. Os doentes eram jovens e sem comorbilidades importantes. A amlodipina foi o fármaco utilizado e, em dois casos, houve co-ingestão de outros fármacos. À admissão todos apresentavam hipotensão refratária à reposição volêmica com consequente necessidade de introdução de suporte vasopressor. Altas doses de insulina foram iniciadas precocemente, com uma perfusão média de 0,67 U/kg/h, o que permitiu uma redução sustentada na dose de vasopressores. A hipocalcemia e a hipoglicemia foram frequentes, embora sem gravidade. Concluindo, é fundamental que os profissionais de saúde saibam reconhecer e gerir estas situações clínicas dado o seu elevado risco de mortalidade. Altas doses de insulina parecem ser uma terapêutica viável e segura nestes doentes, desde que seja assegurada uma monitorização intensiva.

**Palavras-chave:** Bloqueadores de Canais de Cálcio/intoxicação; Insulina/administração e dosagem; Sobredosagem de Medicamento/tratamento farmacológico; Tratamento de Emergência.

### Abstract:

*Calcium channel blockers poisoning is generally underestimated, although being a potential life-threatening condition due to its severe hemodynamic effects. Depending on age, comorbidities, co-ingestion of other medications and the*

*magnitude of toxic ingestion, clinical presentation can range from asymptomatic to shock. High dose insulin seems to be an effective adjunctive therapy, despite the lack of randomized studies. We report a series of cases of calcium channel blockers voluntary intoxication with clinical improvement after treatment with high dose insulin. Patients were young and without major comorbidities. Amlodipine was the drug used and, in two cases, there was co-ingestion of other drugs. At admission, despite volume replacement, all patients had persistent hypotension requiring vasopressor support. High dose insulin perfusion was started early, with a mean infusion of 0.67 U/kg/h, which allowed a sustained reduction in vasopressor dose. Hypokalemia and hypoglycemia were frequent, but without severity. In conclusion, it is essential that health professionals know how to recognize and manage these clinical situations given its high risk of mortality. High dose insulin seems to be a viable and safe therapy in these patients as long as intensive monitoring is guaranteed.*

**Keywords:** Calcium Drug Overdose/drug therapy; Emergency Treatment; Insulin/administration & dosage.

### Introdução

Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) são fármacos de amplo uso clínico, nomeadamente para tratamento da hipertensão arterial, arritmias e angina. Antagonizam diretamente os canais de cálcio do tipo L que se encontram nas células do músculo liso vascular, nos cardiomiócitos e, ainda, nas células beta do pâncreas, em algumas células do sistema nervoso central e no músculo esquelético.<sup>1</sup> Resumidamente, causam dilatação do músculo liso, têm efeito inotrópico negativo nos cardiomiócitos, retardam o *pacemaker* sinusal e inibem a condução auriculoventricular. Os BCC dividem-se em dihidropiridinas (por exemplo, amlodipina e nifedipina) e não dihidropiridinas (por exemplo, verapamil e diltiazem). Nas doses *standard*, os primeiros causam vasodilatação, mas têm pouco efeito inotrópico ou cronotrópico. Os segundos bloqueiam os canais de cálcio do tipo L do miocárdio, resultando em redução da condução e contração cardíaca, mas com pouco efeito vasodilatador.

A toxicidade dos BCC é, geralmente, subestimada. Em 2019, a American Association of Poison Control Centers reportou 6020 intoxicações voluntárias e involuntárias por BCC com uma taxa de mortalidade de 0,5%.<sup>2</sup> No mesmo ano, a

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre-o-Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Medicina Interna, Unidade de Saúde Local da Guarda, Guarda, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Medicina Interna Polivalente, Centro Hospitalar de Entre-o-Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.1057>

taxa de mortalidade da intoxicação por paracetamol foi de 0,3%,<sup>2</sup> um valor bastante inferior. A intoxicação por BCC do tipo dihidropiridinas causa, habitualmente, vasodilatação arterial com taquicardia reflexa, enquanto os BCC do tipo não dihidropiridinas causam vasodilatação periférica, diminuição do inotropismo cardíaco e bradicardia. No entanto, com o aumento da dose, a seletividade dos BCC do tipo dihidropiridinas é perdida, causando bradicardia e choque cardiogénico. Para além disso, a intoxicação por BCC causa hipoinsulinemia e aumenta a resistência à insulina, contribuindo para hiperglicemia e cetoacidose.<sup>1</sup> Dependendo da idade, comorbilidades, co-ingestão de outros medicamentos e da magnitude da ingestão tóxica, a apresentação pode variar desde assintomática até choque.

A intoxicação por BCC é, então, uma condição potencialmente *life-threatening* pelos efeitos hemodinâmicos graves, sendo importante conhecer a melhor abordagem destes doentes. Apesar da inexistência de estudos randomizados, altas doses de insulina (HDI) parecem ser uma opção terapêutica eficaz após falência das medidas convencionais de suporte, nomeadamente a reposição volémica e suplementação de cálcio.

Assim, este artigo relata uma série de casos de intoxicação voluntária por BCC e a sua resposta à introdução de HDI.

## CASOS CLÍNICOS

Foi realizada uma pesquisa incluindo todos os doentes admitidos no Serviço de Medicina Intensiva Polivalente (SMIP) do nosso centro hospitalar entre 1 de janeiro de 2015 e 30 de junho de 2022 com o diagnóstico de intoxicação medicamentosa. Foram incluídos doentes com idade superior ou igual a 18 anos e foram excluídos os casos de intoxicação medicamentosa por fármacos que não BCC.

Todos os dados relativos aos casos apresentados foram baseados nos registos clínicos. Foram, ainda, recolhidos os consentimentos informados por escrito.

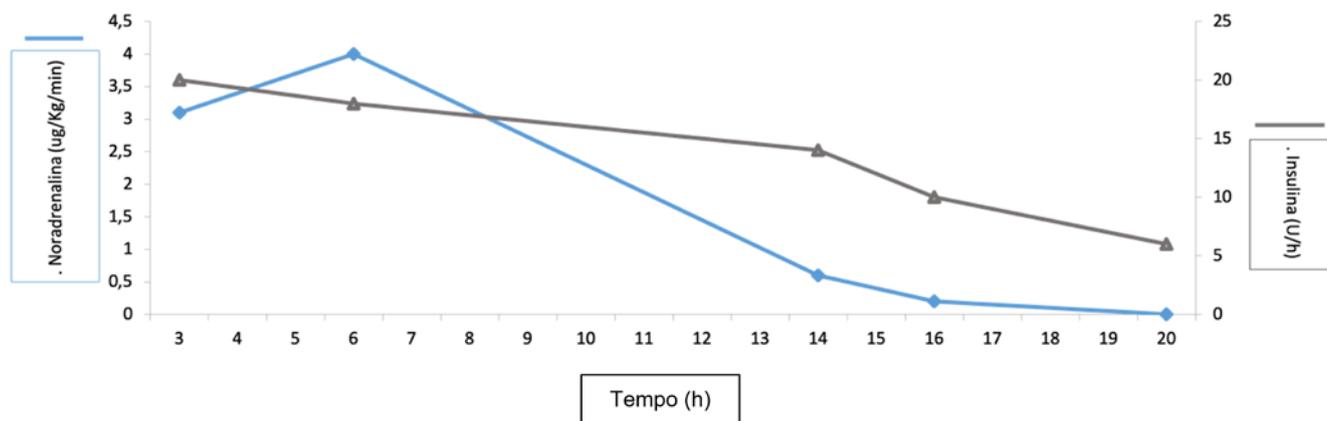
Para o período estipulado, foram identificados 102 casos de intoxicações medicamentosas, sendo que em 3 casos foram utilizados BCC. A descrição dos mesmos encontram-se de seguida.

### Caso 1

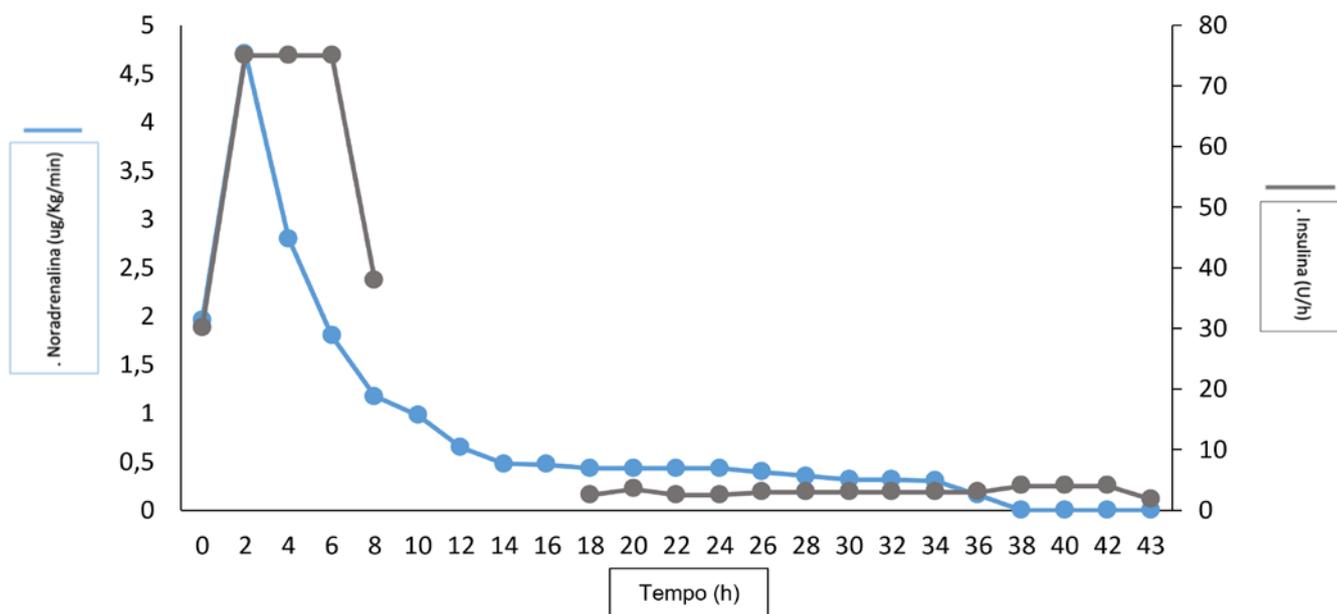
Sexo masculino, 30 anos, com consumo regular de canabinóides foi admitido na sala de emergência (SE) por alteração do estado de consciência 3 horas após intoxicação voluntária com amlodipina (70 mg). Foi admitido no SMIP, tendo iniciado suporte vasopressor com noradrenalina (máximo 4 µg/kg/min) e ainda insulina endovenosa (máximo 20 U/h, correspondendo a 0,3 U/kg/h). Concomitantemente, iniciou perfusão de glucose a 30% e suplementação com gluconato de cálcio. Verificou-se uma redução de cerca de 50% na dose de noradrenalina após 11 horas de insulino-terapia (Fig. 1). Durante o internamento, não surgiram complicações pela insulino-terapia. O doente evoluiu com estabilidade hemodinâmica e autonomia progressiva, tendo tido alta após 48 horas.

### Caso 2

Sexo feminino, 42 anos, com história de obesidade, dislipidemia e patologia osteoarticular degenerativa foi admitida na SE 4 horas após intoxicação voluntária com amlodipina (140 mg), losartan (1,4 g), carvedilol (250 mg), etodolac (3 g), acetaminofeno (900 mg), amoxicilina (8 g) e ácido clavulânico (1,6 mg). Foi admitida no SMIP, tendo iniciado suporte vasopressor com noradrenalina (máximo 4,7 µg/kg/min) e adrenalina (máximo 0,2 µg/kg/min). Concomitantemente, iniciou insulina endovenosa (máximo 75 U/h, correspondente a 0,88 U/kg/h), perfusão de glucose a 30% e suplementação de cálcio e potássio. Verificou-se uma redução de cerca de 50% na dose de noradrenalina após 5 horas de insulino-terapia e possibilidade de desmame da adrenalina após 3 horas (Fig. 2). Durante o internamento, a destacar hipocaliemia moderada (mínimo 2,4 mmol/L) e hipoglicemias (mínimo 40 mg/dL) que



**Figura 1:** Evolução da disfunção cardiovascular quantificada pelas doses administradas de vasopressor e da perfusão de insulina no Caso 1.



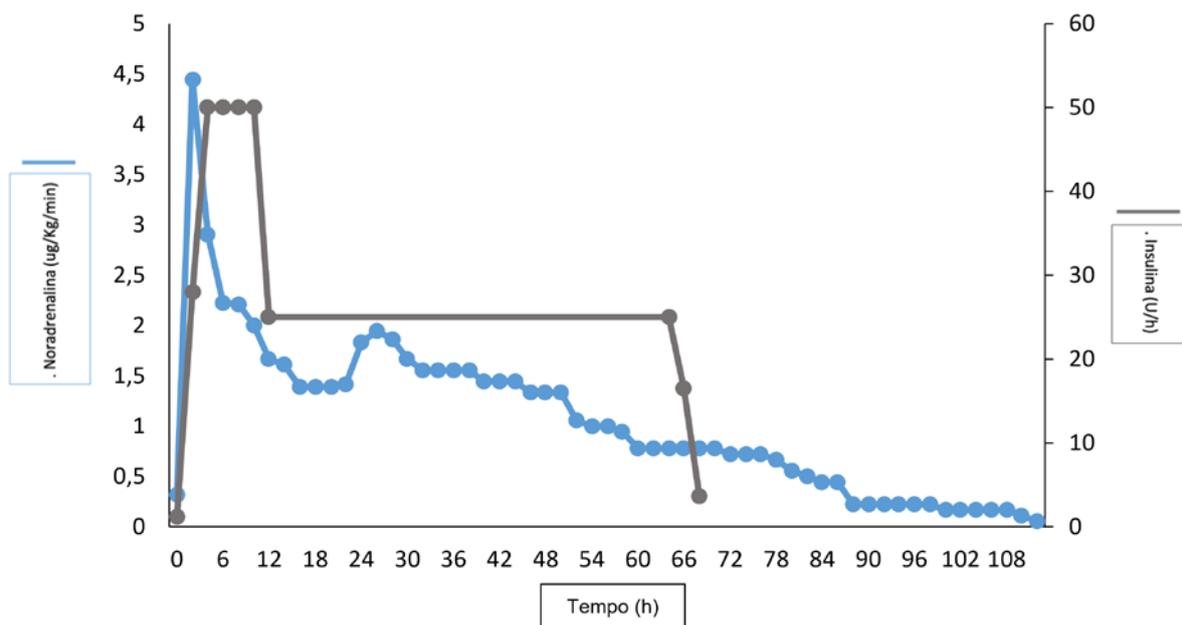
**Figura 2:** Evolução da disfunção cardiovascular quantificada pelas doses administradas de vasopressor e da perfusão de insulina no Caso 2.

foram corrigidas após suspensão transitória da HDI. Posteriormente teve boa evolução, tendo tido alta após 5 dias.

### Caso 3

Sexo feminino, 50 anos, com história de hipertensão arterial e perturbação depressiva com um episódio de intoxicação medicamentosa voluntária no passado. Foi admitida na SE por alteração do estado de consciência 6 horas após intoxicação voluntária com amlodipina (140 mg), imidapril (140 mg), atorvastatina (400 mg), loflazepato de etilo (56 mg), sertralina

(1 g) e trazodona (2 g). Foi admitida no SMIP, tendo iniciado suporte vasopressor com noradrenalina (máximo 4,4 µg/kg/min). Concomitantemente, iniciou insulina endovenosa (máximo 50 U/h, correspondente a 0,83 U/kg/h), perfusão de glicose a 30% e suplementação com cloreto de potássio e cloreto de cálcio. Verificou-se uma redução de cerca de 50% na dose de noradrenalina após 10 horas de insulinoterapia (Fig. 3). Durante o internamento, a destacar hipocalcemia moderada (mínimo 2,6 mmol/L) e hipoglicemias (mínimo 43 mg/dL) que foram corrigidas após incremento da velocidade de



**Figura 3:** Evolução da disfunção cardiovascular quantificada pelas doses administradas de vasopressor e da perfusão de insulina no Caso 3.

perfusão de glucose a 30%, sem necessidade de suspender a HDI. Evolução com redução progressiva da dose de noradrenalina e melhoria do quadro clínico, tendo tido alta após 8 dias.

## Discussão

Existe pouca evidência atualmente disponível relativamente ao tratamento da intoxicação por BCC. Mesmo assim, e segundo os artigos mais recentes,<sup>3,4</sup> a terapêutica nos doentes sintomáticos por intoxicação por BCC consiste em:

- Reposição volémica (cristaloides 20 mL/kg);
- Suplementação de cálcio (cloreto de cálcio 10% 1-2 g a cada 10-20 minutos ou gluconato de cálcio 10% 3-6 g a cada 10-20 minutos) para aumentar a concentração extracelular e promover o influxo de cálcio através dos canais de cálcio do tipo L desbloqueados;
- Em caso de choque, recomenda-se associar suporte vasopressor, preferencialmente com noradrenalina;
- HDI (bólus 1 U/kg seguido de perfusão 0,5-1 U/kg/h) que parece contribuir para um aumento da sobrevida nestes casos, uma vez que compensam os mecanismos inibidos pelos BCC, nomeadamente a libertação de insulina pelo pâncreas e a captação de glicose pelo miocárdio. Este efeito leva a uma maior disponibilidade de glicose intracelular miocárdica, melhorando a produção de adenosina trifosfato e, ainda, atua como um vasodilatador através da estimulação da produção endotelial de óxido nítrico, o que contribui para melhorar a disfunção microvascular associada ao choque cardiogénico. Consequentemente, nestes casos, atua como inotrópico, aumentando o débito cardíaco e a contratilidade miocárdica, possivelmente maximizando a eficácia dos vasopressores concomitantes. Por último, melhora a disfunção metabólica pela hiperglicemia associada a este tipo de intoxicação. A administração de HDI requer uma monitorização intensiva dado o risco de hipoglicemia, hipocaliemia e sobrecarga volémica. No entanto, a sua ocorrência não é indicação para interromper a HDI caso a estabilidade hemodinâmica ainda não tenha sido alcançada.<sup>1</sup> É aconselhada uma perfusão de glucose durante a sua administração. Adicionalmente, pode ser necessário a suplementação com potássio para evitar a hipocaliemia grave.

Ainda não existe consenso sobre qual terapia iniciar primeiro após os cuidados básicos de suporte, mas atrasar o início da HDI parece aumentar a mortalidade.<sup>1,4</sup> Em várias séries de casos foi demonstrado que quando a HDI é iniciada no choque, é possível reduzir as altas doses de vasopressores. Por esta razão, a HDI tem sido recomendada até estabilização hemodinâmica e mesmo na ausência de necessidade de suporte vasopressor.<sup>1</sup>

Nos doentes refratários à terapêutica de primeira linha, pode-se titular a dose de HDI até 10 U/kg/h se disfunção miocárdica comprovada. Pode ainda ser administrada uma infusão de emulsão lipídica, uma vez que se liga aos fármacos

lipofílicos, como verapamil e diltiazem, reduzindo o seu volume de distribuição.<sup>5</sup>

Relativamente aos casos apresentados, trata-se de doentes jovens (idade média de 40 anos) e sem comorbilidades importantes. A amlodipina, um BCC do tipo dihidropiridínico, foi utilizada nos 3 casos. É um fármaco com elevada ligação às proteínas e um tempo de semivida longo (30-50 horas). O tempo para pico de ação é de 6-12 horas, o que pode justificar a necessidade de suporte vasopressor inicial e a possibilidade de redução da sua dose cerca de 12 horas após.

Em dois casos houve co-ingestão de outros fármacos, destacando-se os betabloqueadores ( $\beta$ B), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas do recetor da angiotensina. No Caso 2, até seria expectável uma maior disfunção cardiovascular dado que associou dois fármacos depressores. De referir que o tratamento da intoxicação por  $\beta$ B parece ser semelhante ao previamente descrito.<sup>4</sup>

À admissão todos se apresentavam hipotensos e sem resposta à reposição volémica com conseqüente necessidade de introdução de suporte vasopressor. Relativamente à insulinoterapia, foi utilizada uma perfusão média de 0,67 U/kg/h (0,3-0,88). Essa dose foi mais elevada no Caso 2, precisamente devido à intoxicação simultânea de BCC e  $\beta$ B. O número médio de dias sob HDI foi de 2 dias (44 horas), o que se compreende dado o tempo de semivida da amlodipina.

A hipocaliemia e a hipoglicemia foram frequentes, em especial no Caso 2 dada a associação com  $\beta$ B. No entanto, foram situações sem gravidade. Não foram descritas outras complicações decorrentes da HDI ou intercorrências durante o internamento. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi nula.

## Conclusão

Os casos de intoxicação por BCC são cada vez mais frequentes atendendo à ampla utilização destes fármacos. Por isso, é fundamental que os profissionais de saúde saibam reconhecer e gerir estas situações clínicas dado o seu elevado risco de mortalidade. A monitorização hemodinâmica e as medidas gerais de ressuscitação devem ser imediatamente instituídas, embora sejam muitas vezes ineficientes com necessidade de instituir suporte vasopressor em doses elevadas. A HDI parece ser uma terapêutica possível e segura nestes doentes, melhorando o metabolismo e, conseqüentemente, a disfunção cardíaca severa associada a estes fármacos. No entanto, ainda são necessários mais estudos em humanos para esclarecer o papel da HDI no tratamento das intoxicações por BCC. ■

## Declaração de Contribuição

RPA – Conceção, obtenção e interpretação de dados, elaboração do rascunho e revisão crítica.

RSC, JCC, MP - Obtenção e interpretação de dados, elaboração do rascunho e revisão crítica.

EM, JC- Conceção, interpretação de dados e revisão crítica.

RP – Revisão crítica.

Todos os autores aprovaram a versão final.

### Contributorship Statement

RPA - Design, data collection and interpretation, drafting and critical review.

RSC, JCC, MP - Data collection and interpretation, drafting and critical review.

EM, JC - Design, data interpretation and critical review.

RP – Critical review.

All authors approved the final draft.

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Re-utilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Rita Pinto Araújo - ana.p.araujo@chedv.min-saude.pt

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Entre-o-Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

Recebido / Received: 2022/10/31

Aceite / Accepted: 2023/01/03

Publicado / Published: 2023/03/03

### REFERÊNCIAS

1. Stephen VS, Pluymers NA, Gauton SJ. Emergency management of calcium channel blocker overdose. *S Afr Med J*. 2019;109:635-8. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13704.
2. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol*. 2020;58:12,1360-541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219
3. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med*. 2017;45, e306–15. doi: 10.1097/CCM.0000000000002087
4. Cole JB, Arens AM, Laes JR, Klein LR, Bangh SA, Olives TD. High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am J Emerg Med*. 2018;36:1817-24. doi: 10.1016/j.ajem.2018.02.004.
5. Montiel V, Gougnard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med*. 2011;18:121-3. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32834130ab.