

## COLCHICINA: INTOXICAÇÃO E ÓBITO, RELATO DE CASO.

## COLCHICINE: INTOXICATION AND DEATH, CASE REPORT

GABRIEL, P.M.K.C.<sup>1,2\*</sup>; GABRIEL, M.M.<sup>2</sup>; ESCORSIN NETO, J.<sup>1</sup>; LOPES, M.<sup>1,2</sup>.

1. INSTITUTO MÉDICO LEGAL

2. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

\* e-mail: [pittygabriel@ig.com.br](mailto:pittygabriel@ig.com.br)

Recebido em: 02/2004

Aprovado em: 05/2004

## RESUMO

B. I., de 67 anos, foi internado em um hospital no interior do Estado do Paraná, apresentando dor abdominal, vômitos e diarreia intensa, vindo a falecer após 4h de internamento. Após investigação do médico sanitário, constatou-se que a vítima havia começado tratamento com cápsulas manipuladas com o princípio ativo "colchicina". Análise por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) indicou positividade para colchicina nas cápsulas, com concentração média de 63,48mg e negativo no material biológico da vítima. A intoxicação por colchicina foi confirmada através dos exames anátomo patológico, sintomatologia apresentada no período de internamento e a alta dosagem de colchicina encontrada nas cápsulas manipuladas e ainda disponíveis.

Palavras-chave: *Colchicum autumnale*, colchicina, gota

## ABSTRACT

B. I., sixty-seven years old, was taken to a hospital with abdominal cramps, vomiting and intense diarrhoea; he died four hours after being admitted in the emergency ward. After some medical investigation, it became known that the patient had started a treatment with colchicine in capsules prepared by a pharmacist. The capsules and the autopsy materials were analysed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and the analytical results for the capsules were positive for colchicine with mean concentration of 63,48mg/capsule; the analytical results for the autopsy materials were negative for colchicine. The fatal colchicine intoxication was confirmed by the anatomic-pathological exams carried out in the autopsy materials, by the symptomatology presented by the patient during his staying in the hospital and by the high concentration of colchicine found in the still remaining capsules.

Keywords: *Colchicum autumnale*, colchicine, gout

## 1 INTRODUÇÃO

A colchicina, principal alcalóide do *Colchicum autumnale*, é um medicamento anti-inflamatório clássico para o tratamento das crises agudas da gota e de sua prevenção (GOLDFRANK et al, 1994; KINTZ et. al, 1997; ELLENHORN, 1997; GONZÁLEZ ANGLADA, 1998;). Segundo BATISTUZZO et al (2000), a colchicina também tem outras indicações como na: amiloidose, dermatite herpetiforme, dermatomiosites, esclerodermia, psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, quelóides e vasculite crotizante. Quando utilizada determina secundarismo; principalmente para o lado digestivo, com náusea, vômito, diarreia e dor abdominal; controlável com a diminuição da dose ou suspensão da mesma (REYNOLDS, 1989).

A intoxicação por colchicina é rara mas potencialmente grave (BAUD, 1995; MEGARVANE, 2000), com falência cardíaca, respiratória, hepática, neurológica e hematológica (GOLDFRANK et al, 1994; KINTZ et. Al, 1997; MEGARVANE, 2000); mas há relato na literatura de intoxicação e óbito por ingestão de flores de *Colchicum autumnale*, sem que houvesse alteração dos valores normais nos exames hematológicos (DANEL, 1994). É um potente tóxico gastrointestinal (GOLDFRANK et al, 1994; KINTZ et. al, 1997); apresentando grau de severidade e mortalidade intimamente relacionados com a dose ingerida, de acordo com a Tabela 1. (GOLDFRANK et al, 1994; LEIKIN, 1998; MEGARVANE, 2000).

TABELA 1: DOSE INGERIDA DE COLCHICINA (mg/kg) X MORTALIDADE (%)

dose supostamente ingerida	mortalidade
0,5 mg/kg	< 5%
0,5 a 0,8 mg/kg	10 a 50%
> 0,8 mg/kg	80%

FONTE: MEGARVANE (2000)

## 2 RELATO DE CASO

B. I., de 67 anos, foi internado em um hospital apresentando dor abdominal, vômitos e diarreia intensa. Após 4 horas de internamento constatou-se o óbito. Os exames hematológicos realizados no hospital apresentaram-se sem alterações. Após intensa investigação do médico sanitário, constatou-se que a vítima havia começado tratamento com cápsulas manipuladas contendo o princípio ativo "Colchicina". Foram realizadas análises por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) nas cápsulas gelatinosas, fragmentos de fígado e rins. O procedimento analítico não ocorreu logo após o óbito, pois, a primeira suspeita da *causa mortis* foi hantavirose, ficando o material biológico armazenado por várias semanas, até que as investigações direcionaram o caso para intoxicação por colchicina.

O resultado da necropsia apresentou placas hemorrágicas em toda a extensão do intestino delgado; fígado com bordos arredondados indicando congestão passiva; derrame pleural seroso, tendo 300 ml no lado esquerdo e 350 ml do lado direito, com sinais de pleurite aguda; edema e congestão pulmonar; estômago com focos hemorrágicos; edema cerebral; enterite hemorrágica; rins com congestão e petéquias nas regiões córtico medular. As análises anatomo patológicas indicaram: edema pulmonar; pielonefrite crônica focal; esteatose hepática, necrose hepática multifocal; edema e congestão cerebral.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1. Materiais

a - 16 Cápsulas gelatinosas com 60mg de colchicina cada, de acordo com o rótulo da embalagem.

b - material biológico - fragmentos de fígado e rins

c - Equipamentos:

Sistema HPLC – Merck-Hitachi com detector DAD, monitoramento em 254 e 350 nm. Coluna Lichrospher 100 RP 18 (Merck 250 C 2,0 mm); temperatura do forno de 26°C; fase móvel: Álcool Metílico, Acetonitrila e Tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,01M (pH 7,6 – 41: 15: 44 v/v/v) isocrática, fluxo 0,8ml/min.

CG/MS – Finnigan Polaris Q; coluna de polidimetilsiloxane 5% de fenila, temperatura programada de 60°C/1min, 20°C/min até 300°C/10min; injetor 200°C, fluxo de He 1ml/min; temperatura da fonte 200°C, transfer line 275°C, SCAN 50-600 uma; injeção 1ml splitless

d - Reagentes:

Metanol, acetonitrila e diclorometano grau HPLC - Merck, dihidrogênio fosfato monopotássico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) - PA e monohidrogênio fosfato di-amônio  $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$  PA - Merck.

### 3.2. Procedimento Analítico

#### 3.3.1. Análise das cápsulas

Doze cápsulas gelatinosas foram abertas, misturado seu conteúdo e pesado. O material foi diluído em metanol para se obter uma concentração aproximada de 1mg/ml. A solução obtida foi novamente diluída (1:100) com a fase móvel e analisada por HPLC.

A colchicina foi quantificada por padronização externa. Os pontos da curva foram de 500, 750, 1000, 1250, 1500 e 1750ng/ml, preparados em solução metanólica, conforme resultados na curva de calibração (figura 1).

#### 3.3.2 Análise do material biológico:

9,5g de rim, homogeneizado em Turrax (1 parte de tecido e 3 partes de água); adicionado de 3ml de tampão fosfato pH 8  $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$  e 10ml de diclorometano para cada 3g de tecido. Agitado, centrifugado, removida a fase orgânica e evaporada à secura. Redissolvido com 100ml de fase móvel e injetado 75ml no HPLC para análise. O mesmo procedimento foi usado para o fígado (KINTZ et al.1997).

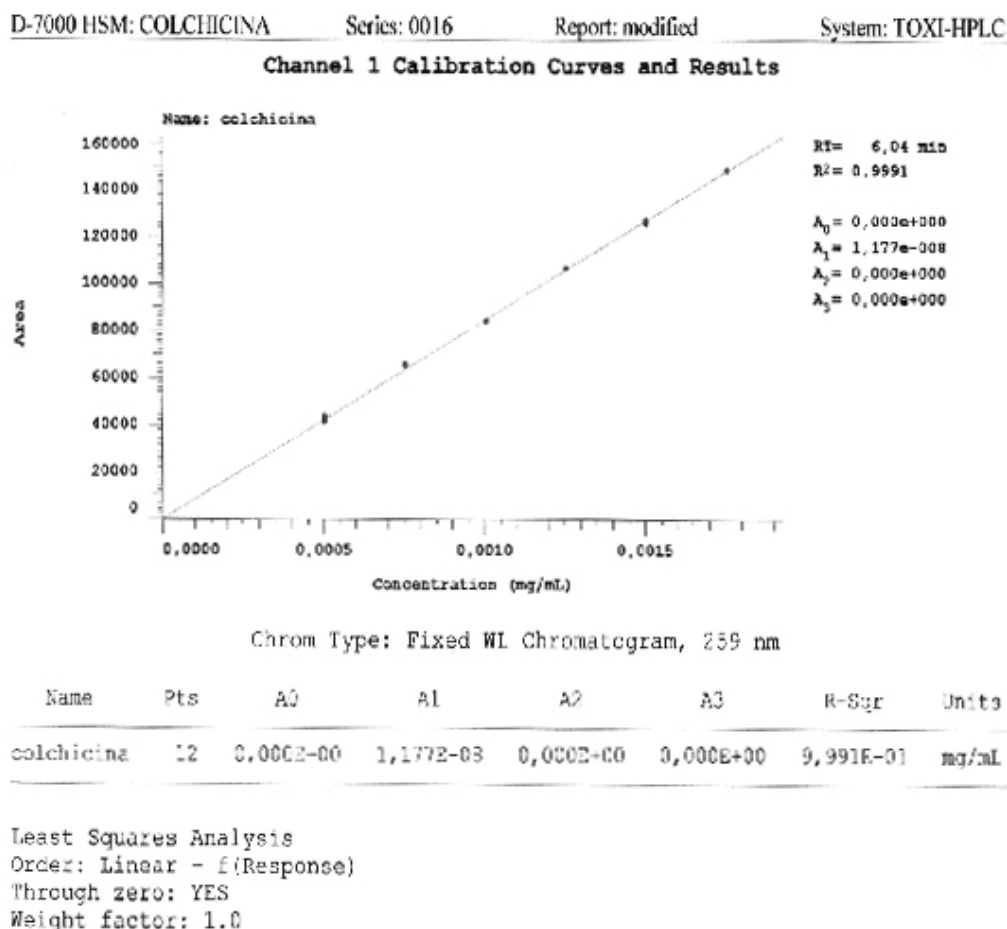


FIGURA 1: CURVA DE CALIBRAÇÃO DA SOLUÇÃO PADRÃO DA COLCHICINA

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas cápsulas gelatinosas analisadas foi comprovada a presença da colchicina em concentração média de 63,48mg, valor próximo aquele expresso no rótulo da embalagem das cápsulas - 60mg/cápsula. As dosagens foram determinadas nas condições analíticas descritas acima, a colchicina eluiu em 6,09min (figura 2) e foi detectada a 350nm utilizando-se detector de arranjo de diodo (DAD) figura 3.

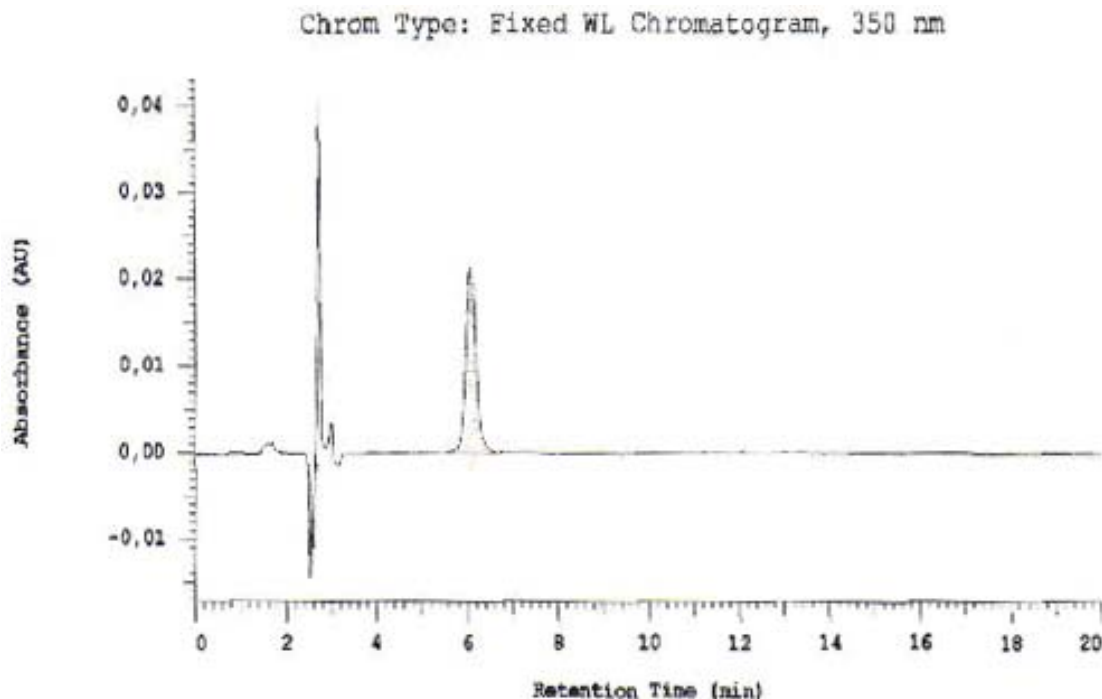
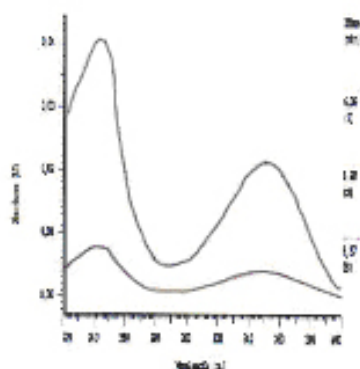


FIGURA 2: CROMATOGRAMA DA COLCHICINA ELUIDA EM 6,09MIN

D-7000 HSM: COLCHICINA      Series: 0019      Report: modified      System: TOXI-HPLC



No.	Chrom RT	Purity	Est. Conc	Corr	Spectrum	Spectrum RT	RIX
1	6,08	0,9997	1,97 ppm	0,9997	Colchicina	6,03	0,00
				0,9606		16,92	0,00
				0,8818	Indeno[1,2,3-cd]pyrene	33,36	0,00

FIGURA 3: ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA COLCHICINA OBTIDO PELO DETECTOR DE ARRANJO DE DIODO

---

---

A dose máxima diária indicada, ainda que varie entre os autores, é de 5mg (LUCAS, 1956; BATISTUZZA et al, 2000) e de 8mg (GOLDFRANK et al, 1994; MEGARVANE, 2000), tendo como indicação um intervalo de 3 dias antes de iniciar novo tratamento (LEIKIN et al, 1998).

No material biológico (rím e fígado) os resultados das análises de colchicina realizadas por HPLC e CG/MS foram negativos. Tais resultados talvez possam ser justificados pelo tipo de material biológico disponível, pois, de acordo com a literatura a bile é o material de escolha para análise da colchicina principalmente, em investigações pós morte (MOFFAT, 1986; KINTZ et. al, 1997; COFRAG, 2003). Outro fator que contribuiu para o resultado negativo, foi o tempo prolongado de armazenamento; uma vez que a colchicina em solução e em meio biológico degrada rapidamente em função de tempo, luz e temperatura (COFRAG, 2003).

## 5. CONCLUSÃO

A dosagem determinada de colchicina nas cápsulas analisadas foi superior ao que estava registrado no rótulo da embalagem e esta concentração é superior a dose terapêutica diária indicada pela literatura.

Apesar dos resultados negativos para colchicina obtidos no material biológico, houve a intoxicação fatal por overdose de colchicina estabelecida pelas evidências: da necropsia, dos exames anatomo patológicos, sintomatologia da vítima no período de internação e pela concentração da colchicina nas cápsulas (63,48mg), dose equivalente a mais de 100 vezes a dosagem terapêutica indicada.

## REFERÊNCIAS

- GOLDFRANK, L.R. et al; **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**; Appleton & Lange - Norwalk, Connecticut, 1994. p. 671
- KINTZ, P.; JAMEY, C.; TRACQUI, A.; MANGIN, P. Colchicine poisoning: Report of a fatal case and presentation of na HPLC procedure for body fluid and tissue analyses. **JATOX** 21, jan/ fev 1997. p. 70-72
- ELLENHORN, M.J.; **Ellenhorn's Medical Toxicology**. 2 ed. Williams & Williams: Baltimore, 1997. p. 1851-2
- GONZÁLEZ ANGLADA, M<sup>o</sup>. I.; ALONSO, S. J.; PUEYO, R. C.; MARA, J. C. e TORRES, E. Envenenamento por colchicina: uma intoxication grave poco conocida. **Emergências**, 10:5 sept/ oct 1998 p. 325 – 326.
- BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M. & ETO, Y. **Formulário Médico-Farmacêutico**. São Paulo: Tecnopress, 2000. P. 110.
- REYNOLDS, J.E.F. (ed). **Martindale the extra pharmacopoeia**. 29 ed. London: The pharmaceutical Press, 1989.
- BAUD, F. J.; SABOURAUD, A.; VICAUT, E.; TABOULET, P.; LANG, J.; BISMUTH, C.; ROUZIQUX, J. M. & SCHERRMANN, J. M. Brief Report: Treatment of severe colchicine overdose with colchicine – specific fab- Fragmentses. **The New England Journal of Medicine**, 332:10. March, 1995 p. 642-645
- MEGARVANE, B. Intoxication aigue par la colchicine. Encyclopédie Orphanet, nov. 2000. [http:// www.orpha.net/data/ patho/ FR/ fr – colchicine.html](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr_colchicine.html). acessado 2003
- LEIKIN, J.B. & PALOUCEK, F.P. **Poisoning & Toxicology Compendium**. Lexi-Comp Inc: Ohio, 1998. p. 205-6
- DANEL, V.C.; WIART, J.F; HARDY, G.A; VINCENT, F.H.; HOUDRET, N.M. Self-poisoning with Colchicum autumnale L. flowers. **J.Forensic Sci**, 39(1), Jan, 1994. p. 280-6 (10)
- MOFFAT, A.C. at al.; **Clarke's Isolation and identification of drugs**, London:The Pharmaceutical Press, 1986. p. 492-3
- LUCAS, V. **Dicionários de Sinônimos**. Rio: Cientif, 1956. p. 227.
- COFRAG - **Comité Français d'Accreditation da Sociedade Francesa**. Ficha Técnica de Toxicologia Analítica - Tox-230. Disponível em: <<http://www.sfta.org/comission/COFRAC168/TOX230medleg.pdf>> acessado em 2003.