

Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do “sistema nervoso central”

Poisoning impact by tricyclic antidepressants compared to Central Nervous System depressants

Gustavo Fernandes¹; Fernando Palvo¹; Fábio A. Pinton¹; Denis A.N. Dourado¹; Carlos A.C. Mendes².

¹Acadêmico do 6º ano da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP; ²Médico Intensivista, Coordenador do Centro de Assistência Toxicológica do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

Resumo Os antidepressivos tricíclicos (ADT) constituem uma classe de drogas de alta importância toxicológica, porque o uso abusivo dessa substância acarreta alguma sintomatologia ou mesmo risco de vida, pelo fácil acesso, em razão do baixo custo, da distribuição pelo sistema público de saúde e pela prescrição indiscriminada. Este trabalho teve por objetivos avaliar o impacto das intoxicações por ADT atendidos em um hospital terciário comparando com as intoxicações ocasionadas por outras drogas depressoras do “sistema nervoso central”. Para a realização deste trabalho foram avaliados os atendimentos realizados pelo Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) de São José do Rio Preto, entre o período de 01 de janeiro de 2001 até 31 de dezembro de 2003, através da Ficha de Notificação do CEATOX. Nesse estudo, de um total de 2950 atendimentos, 123 eram casos de intoxicação por antidepressivos tricíclicos (ADT) e 275 de outras drogas depressoras do “sistema nervoso central” (DSNC) atendidos neste hospital. O ADT mais utilizado foi a Amitriptilina; já entre os DSNC temos os Benzodiazepínicos (BZD). Houve uma maior internação por parte dos ADT, com maior tempo de internação em relação aos DSNC. Com isso, observamos o significativo impacto que as intoxicações pelos ADT causam em termos de atendimento e internação para o nosso hospital. Concluímos que os benefícios e os riscos da prescrição de ADT, hoje largamente utilizados em várias patologias, precisam ser bem avaliados, e sempre que possível, a opção por outros medicamentos com potencial toxicológico menos intenso deve ser feita.

Palavras-chave Antidepressivos Tricíclicos; Neurotoxinas; Depressores do “Sistema Nervoso Central”; Estudos de Avaliação; Avaliação de Medicamentos.

Abstract A considerably important toxicological class of drugs is the Tricyclic antidepressants (TCA) because the drug abuse can trigger some complex combined symptoms of a disease or even risk of death; it is easily attainable; owing to his low cost; it is available at the health public system; and it is widely prescribed. This study directly aimed at to estimate the poisoning impact by TCA of patients treated at a tertiary hospital compared to poisoning caused by other central nervous system depressant drugs. To the completion of this essay the exams performed by the Center for Toxicological Assistance (CEATOX) of São José do Rio Preto, from January 1st 2001 to December 31st 2003, were estimated by the Center for Toxicological Assistance (CEATOX) Notification Form. In this study, from a total of 2,950 treated in-hospital patients, 123 were poisoning cases caused by tricyclic antidepressants (TCA), and 275 from other central nervous system depressant drugs. Amytriptiline was the most used Tricyclic antidepressant while among the central nervous system depressant drugs the benzodiazepine compounds were the mostly used ones. There was a higher hospitalization rate with tricyclic antidepressants but a higher length of hospitalization related to the central nervous system depressant drugs. The hospitalization costs to the Unified Health System (SUS) were further analyzed indicating that the poisoning costs by tricyclic antidepressants were the same when compared to central nervous system depressant drugs. And therewith we could see the significant impact that the poisonings by tricyclic antidepressants caused in relation to medical attendance and hospitalization to our hospital. It was inferred that the benefits and risks of tricyclic antidepressant prescription, nowadays extensively used in several pathologies, need to be estimated and whenever is possible, the choice for a medication with a much less intense toxicological potential should be made.

Keywords Tricyclic Antidepressive Agents; Neurotoxins; Central Nervous System Depressants; Evaluation Studies; Drug Evaluation.

Introdução

A partir da década de 1940, Hanfliger e Schindler sintetizaram uma série de iminodibenzílicos chegando ao composto imipramina (antidepressivo tricíclico) que deu novas perspectivas ao tratamento da depressão entre outros distúrbios do humor, psicoses e até melhoria no tratamento da dor crônica⁴.

Os tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina, desipramina, protriptilina, clomipramina, nortriptilina entre outros) são os antidepressivos mais antigos e os mais intimamente relacionados com as fenotiazidas possuindo uma cadeia lateral de amina terciária. Demoram cerca de 2 a 4 semanas para o início do efeito terapêutico que passa a ter um tempo de ação de cerca de 1 a 3 dias. São rapidamente absorvidos por via oral e se ligam fortemente à albumina (90-95%). Entretanto, apesar da rápida absorção oral, há certa demora em se atingir os picos plasmáticos, pois em pH ácido a absorção se torna lenta, além de ocorrer demora no esvaziamento gástrico em consequência dos efeitos anticolinérgicos e da circulação enterohepática¹. A droga é metabolizada no fígado, apresentando metabólitos ativos diversos². A meia-vida varia entre dez a oitenta horas dependendo do tipo de antidepressivo tricíclico.^{2,3}

O principal efeito dos ADT consiste em bloquear a captação de aminas biogênicas (noradrenalina e serotonina principalmente) pelas terminações nervosas através da competição pelo sítio de ligação da proteína transportadora. Atuam também em outros receptores como os muscarínicos da acetilcolina, receptores de histamina e serotonina. Por essa razão possuem diversos efeitos indesejados como xerostomia, constipação intestinal, retenção urinária, depressão respiratória, taquicardia sinusal, midríase, visão turva, agitação e convulsões decorrentes do bloqueio muscarínico, anticolinérgico¹. A hipotensão postural ocorre em razão do bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos e da sedação ao bloqueio de receptores H1^{3,4,5}. Existe também um efeito relacionado à ação sobre canais de sódio da fibra miocárdica, responsável por uma ação anestésica local no músculo cardíaco e por alterações eletrocardiográficas como prolongamento do QRS, e dos intervalos QT e PR (Figura 1), quando em doses mais elevadas⁶.

Esse tipo de droga aparece freqüentemente nas tentativas de suicídio, mesmo porque é muito utilizada por pacientes que apresentam um risco aumentado de ideação suicida⁴. Sabe-se que 90 % das internações por intoxicações devem-se às tentativas de suicídio⁸. Destas, cerca de 20% são por antidepressivos⁹. Das internações ocorridas por ingestão de antidepressivos, há maior gasto hospitalar naquelas por ADT do que naquelas por inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), chegando a ser 4 vezes maior¹⁰, por causa da maior toxicidade dos primeiros⁹. Demonstrou-se também que a internação por ADT é mais longa do que aquela por ISRS¹⁰. Segundo D'Mello et al (1995) o serviço de saúde norte americano tem um gasto de milhões de dólares por ano com o tratamento das intoxicações por esse tipo de medicamento, apresentando um alto índice de internações entre os intoxicados.

A preocupação com os gastos decorrentes das intoxicações por drogas em geral foi motivo para realização de alguns trabalhos nos últimos anos, principalmente nos países que apresentam sistemas de saúde bem estruturados. A ocorrência e de tentativas de suicídios vêm aumentando nos últimos 30 anos na maioria dos países⁸, chegando a 170.000 atendimentos por ano no Reino Unido¹², com uma taxa de internação de 304

para cada 100.000 habitantes por ano. Estas geram um gasto de aproximadamente 56 milhões de libras por ano no Reino Unido, com um custo de internação variando de 228 a 422 libras por episódio¹². No Brasil, no período de 2001 a 2003, cerca de 233.200 notificações de intoxicações foram feitas. A tentativa de suicídio foi responsável por cerca de 20,2% dos casos. A região Sudeste contribuiu com 49,9% de todas as tentativas e, 59,7% por medicamentos⁽¹⁹⁾. Nosso Centro de Intoxicação notificou 1039 casos de tentativa de suicídio no mesmo período, 35,2% do total de atendimentos, sendo 62,3% dessas tentativas por medicamentos, a maior parte referente à população de São José do Rio Preto.

Além dos ADT outras drogas são comumente utilizadas em suicídios ou tentativas. Em trabalho realizado avaliando 413 intoxicações intencionais por medicamentos a classe de drogas mais freqüente foi a dos benzodiazepínicos, com 90,1% dos casos (isolada ou associada), seguida pelos antidepressivos não-tricíclicos, com 21,1% dos casos e antipsicóticos, em 11,6%⁸. Estas são drogas que, como os ADTs, apresentam um efeito depressor no “sistema nervoso central” quando em doses tóxicas.

Este trabalho teve por objetivos avaliar o impacto das intoxicações por ADT atendidos em um hospital terciário comparando com as intoxicações realizadas por outras drogas depressoras do “sistema nervoso central”.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo. Para a realização deste trabalho foram avaliados os atendimentos realizados pelo Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) de São José do Rio Preto, entre o período de 01 de janeiro de 2001 até 31 de dezembro de 2003, através da Ficha de Notificação do CEATOX e do Prontuário Eletrônico do Sistema Hospitalar do Hospital de Base (HB). Foram selecionados todos os pacientes que ingeriram antidepressivos tricíclicos associados ou não a outras drogas e a outros medicamentos depressores do “sistema nervoso central”, separados em dois grupos de análise, ADT e DSNC. Somente os pacientes atendidos no Hospital de Base foram incluídos, sendo excluídos os atendimentos telefônicos, os pacientes que não apresentavam sintomatologia alguma e aqueles em que havia dúvida sobre uma ingestão considerada tóxica decorrente da falta de informações do caso (o paciente ou responsável não sabia informar se havia ocorrido ingestão abusiva da substância). As variáveis analisadas encontram-se na Tabela 1. Optou-se por não analisar as doses utilizadas por causa do grande número de respostas desconhecidas.

Utilizou-se o programa Microsoft Excel para a tabulação dos dados e o programa MiniTab para a análise estatística, utilizando o Teste do qui-quadrado, Teste para duas proporções, Teste T para duas amostras, Teste Mood para medianas, coeficiente de correlação de Spearman e correlação de Pearson e Análise de dependência (Anadep) conforme a variável estudada.

Resultados

Neste estudo, de um total de 2.950 atendimentos, 123 foram casos de intoxicação por antidepressivos tricíclicos (ADT) e 275 de depressores do “sistema nervoso central” (DSNC) atendidos neste hospital.

As intoxicações por ADT acometeram indivíduos com média de idade de 29,8 anos (2 a 71 anos) e os DSNC indivíduos com

média de 28 anos (1 a 97 anos), não apresentando diferença estatística ($p=0,145$). O tempo decorrido da exposição (entre exposição e atendimento) entre os ADT foi em média de 5,5 horas (20 minutos a 24 horas), e média de 6h entre os DSNC (20 minutos a 72 horas) com $p=0,444$. Houve igual predomínio do sexo feminino nos dois grupos estudados, sendo de 69,9% nos ADT e 73,5% nos DSNC, não ocorrendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,466$). A causa de intoxicação mais freqüente foi a tentativa de suicídio, com 83,9% das ingestões de ADT e 74,3% de DSNC, demonstrando maior uso de ADT em tentativas de suicídio sobre os DSNC não sendo estatisticamente significativa ($p = 0,095$). Em seguida, estão os acidentes pessoais com 11,9% e 16,8%, respectivamente, sendo as crianças os principais responsáveis por estes dados. Outras causas, como erro de administração, automedicação e prescrição médica inadequada, resultaram em 4,2% nos ADT e 9,0% nos DSNC.

Amitriptilina seguida pela Imipramina foram os principais ADTs envolvidos; entre os DSNC os Benzodiazepínicos (BZD) seguidos pelos Anticonvulsivantes. As principais drogas utilizadas concomitantemente à intoxicação por ADTs foram os BZD (56%) e os antipsicóticos (14,6%). E entre os DSNC a principal associação foi com os BZD (32,1%) e com os anticonvulsivantes (17,2%).

Em relação à variável internação, no grupo dos ADT foi possível avaliar 100 pacientes do total de 123, pois os dados de 23 pacientes estavam incompletos, impossibilitando a análise.

Dos 100 casos de ADT avaliados, 68 pacientes necessitaram de internação (68%) e no grupo dos outros DSNC, dos 275 casos, 161 foram internados (58,55%), com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,04$). O período médio de internação total (enfermaria e UTI) para os grupos de ADT e DSNC foi de 2,7 dias (1 a 9 dias) e 1,9 dias (1 a 10 dias), respectivamente, com diferença significativa ($p = 0,013$) (Tabela 2). Não encontramos diferença estatística quando comparamos tempo médio de internação em UTI.

Nove pacientes do grupo ADT foram internados em Unidade de Terapia Intensiva (9%), enquanto entre os DSNC encontramos 19 casos (6,9%), com $p= 0,496$ sem diferença nesta variável. Não houve diferença entre o tempo de internação em UTI entre os dois grupos pelo Teste Mood para Medianas.

Quando comparamos o uso isolado de DSNC com o uso associado a outras drogas em relação ao número de internações e tempo total de internação, encontramos significância estatística ($p= 0,035$ e $p= 0,002$, respectivamente). Em relação à intoxicação somente por ADT comparada à associação de outras drogas não houve diferença nas variáveis de número e tempo de internação. Entre os 68 pacientes internados por ADTs, 41% fez uso desta droga isoladamente.

As manifestações clínicas mais freqüentes no grupo ADT foram o rebaixamento do nível de consciência (leve a moderado com 81,3% e grave – coma com 15,4%), seguido de arritmias (30%), principalmente taquicardia sinusal. (Tabela 3). Nos DSNC a principal manifestação foi o rebaixamento leve/moderado da consciência com 82,2% (Tabela 3).

Os custos das internações também foram analisados. Cada internação custa ao Sistema Único de Saúde R\$ 127,35 (procedimentos 89500016 e 89300017 – intoxicações por medicamentos - tabela SUS/Octubre de 2004), não importando o tempo de internação, ou a presença de complicações no decorrer do tratamento com necessidade, por exemplo, de

internação em UTI, elevando os gastos e onerando o prestador do atendimento.

Neste estudo, ocorreram 2 óbitos por ADT e outros 2 por DSNC.

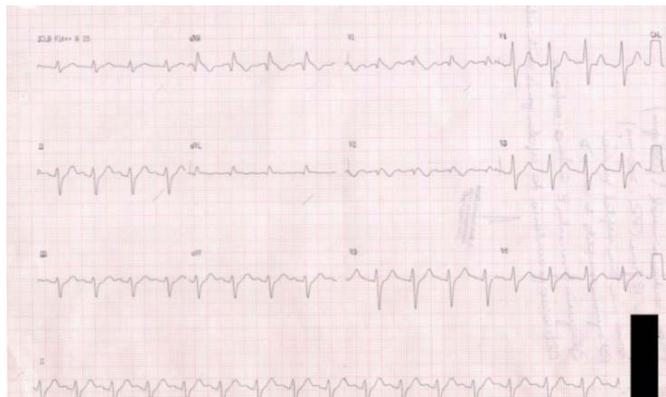


Figura 1: Eletrocardiografia de paciente com intoxicação por ADT: Taquicardia Sinusal (103 bpm), BAV de 1° grau (PR₂ 200ms), Zona inativa Septal Média, Bloqueio Completo de Ramo Direito, Bloqueio fascicular Esquerdo ântero-superior, Alterações secundária da repolarização ventricular.

Tabela 1: Variáveis analisadas no estudo

Idade	Internação em enfermaria
Sexo	Internação em unidade de terapia intensiva
Tempo decorrido da exposição	Período de internação em cada unidade
Motivo da ingestão da droga em dose excessiva	Manifestações clínicas
Principais drogas associadas	
Necessidade de internação	

Discussão

Este estudo mostra um perfil da intoxicação por ADT em um hospital universitário terciário do interior do Estado de São Paulo, no período de 2001 a 2003, e a sua importância em relação a outros depressores da PCSN como benzodiazepínicos e anticonvulsivantes, entre outros. Os ADTs foram escolhidos por causa de sua importância toxicológica, podendo acarretar risco de vida, pelo fácil acesso, em consequência do baixo custo¹⁰, por sua distribuição pelo sistema público de saúde e pela prescrição indiscriminada^{12,13} que, atualmente, possui várias indicações terapêuticas, como depressão, ansiedade, síndrome do pânico, distúrbios do sono e dor¹⁴. Além disso, pacientes depressivos que têm acesso a grandes quantidades desse medicamento, são mais propensos à tentativa de suicídio¹². No perfil dos pacientes intoxicados por esse medicamento encontramos, assim como Townsend *et al* (2001), predomínio do sexo feminino, contabilizando 69,9% dos casos de ADT, sendo predominante também nos casos de DSNC (73,45%), não apresentando diferença estatística entre os grupos de medicamentos ($p=0,466$)¹³. A segunda causa de intoxicação, tanto para ADT como para DSNC são os acidentes pessoais, abrangendo principalmente crianças e idosos, este último grupo mais propenso ao uso incorreto desse tipo de droga. No entanto,

Tabela 2: Comparação entre as intoxicações por ADT e DSNC atendidas no Hospital de Base de São José do Rio Preto de 01/01/2001 a 31/12/2003

Variáveis	ADT	DSNC	P
Idade (anos)	29,8	28	0,145
Tempo decorrido da exposição ao atendimento (horas)	5,5	6	0,454
Sexo Feminino (%)	69,9	73,5	0,466
Tentativa de Suicídio (%)	83,9	74,3	0,095
Internação na enfermaria (número de pacientes)	68	161	0,044*
Tempo médio de internação em enfermaria (dias)	2,4	1,7	0,006*
Internação em UTI (número de pacientes)	9	19	0,496
Tempo médio de internação (dias)	2,7	2	0,013*

* = $p < 0,05$

Tabela 3: Principais manifestações clínicas das intoxicações por ADT e DSNC

Manifestações Clínicas	ADT (%)	DSNC (%)
Rebaixamento do Nível de Consciência	81,3	82,2
Arritmias	30	7,3
Excitação	16,3	5,1
Coma	15,4	5,5
Gastrintestinais	11,4	19,6
Desconforto Respiratório	10,6	7,3
Gerais +	8,1	21,8
Insuficiência Respiratória	3,3	1,5

(+) = mal estar, tonturas, cefaléia, etc

nos últimos anos vêm aumentando a taxa de suicídio entre os idosos em comparação com os acidentes pessoais e, nestes casos, os antidepressivos são as drogas mais utilizadas^{13,15}. Dentre os ADTs mais usados temos a Amitriptilina, seguida da Imipramina que são, aparentemente, os medicamentos mais prescritos tanto para tratamento de depressão quanto para as outras indicações, como dor crônica, prevenção de enxaqueca, entre outros. Frequentemente, a receita médica disponibiliza um grande número de comprimidos, pois o período entre as consultas geralmente é longo e o tratamento não pode ser interrompido. Portanto, o paciente tem em casa altas doses de uma substância potencialmente perigosa. Tal justificativa também se aplica aos DSNC, nos quais o principal grupo de drogas são os Benzodiazepínicos (BZD) e em seguida os Anticonvulsivantes.

Com relação às internações, os pacientes intoxicados por ADT foram mais internados e têm uma média superior de estadia hospitalar do que aqueles por DSNC ($p=0,044$ e $p=0,006$, respectivamente). Em relação aos pacientes mais graves com necessidade de internação em UTI, não encontramos diferença entre os pacientes intoxicados pelas duas drogas ($p = 0,496$). Uma explicação, seria o fato de muitos pacientes permanecerem na Unidade de Emergência, monitorizados, por vezes até em suporte ventilatório, por falta de vagas nas Unidades de Terapia Intensiva, sendo encaminhados para a enfermaria 1 ou 2 dias após, com melhora do quadro, antes mesmo de conseguir vagas nas UTIs do hospital. Quando analisamos o tempo total de internação (enfermaria + UTI), os pacientes que utilizaram ADT permaneceram internados por mais tempo ($p=0,013$). O fato de não termos encontrado diferença entre o tempo

decorrido do acidente até a chegada ao serviço, quando comparamos com o tempo de internação, nem para os pacientes intoxicados por ADT ($p=0,858$) e nem por DSNC ($p=0,699$), significa que o tratamento fornecido ao paciente antes da chegada ao hospital de referência foi adequado, pois neste estudo o tempo de demora do momento da intoxicação até o hospital de referência não teve relação com a gravidade do caso.

Outro dado interessante foi a relação da quantidade de drogas associadas e a necessidade de internação que mostrou que, quanto mais drogas associadas aos DSNC maior era a necessidade de internação ($p=0,035$), provavelmente pela soma de efeitos. Já com os ADT a associação com outras drogas não mostrou maior gravidade ($p=0,158$), mostrando que esse medicamento, mesmo sendo droga única, apresentou número de internações semelhantes ou superiores ao de outras drogas associadas. Quando relacionamos essa variável de associação de drogas com o tempo de internação, também encontramos os mesmos resultados. As intoxicações por DSNC em associação com outras drogas relacionaram-se com um maior tempo de internação ($p=0,002$) também em decorrência do efeito sinérgico entre essas substâncias, não acontecendo o mesmo com os ADT ($p=0,749$).

Quanto ao quadro clínico, ambos os grupos apresentaram como principal manifestação o rebaixamento leve a moderado do nível de consciência, seguido de arritmias nos que utilizaram ADT (30%), evidenciando a importância desta droga no sistema cardiovascular. A principal arritmia encontrada foi taquicardia sinusal, mas é bom ressaltar a possibilidade de arritmias graves como taquicardia e fibrilação ventricular nas intoxicações por

ADTs⁹. Uma redução mais importante no nível de consciência, até mesmo coma, foi observado em 15,4% dos indivíduos do grupo ADT. Já no grupo DSNC, sintomas gerais inespecíficos (21,8%) e sintomas gastrintestinais (19,6%) foram as outras manifestações mais encontradas^{16,17}. Neste grupo, coma e arritmias não foram achados freqüentes, demonstrando um potencial tóxico menor que os ADT.

Não há diferença entre os custos do tratamento dos pacientes dos dois grupos quando atendidos pelo Sistema Único de Saúde, pois o mecanismo de pagamento do SUS não leva em consideração o período de internação, a presença de complicações e internação em UTI, pagando o mesmo valor por qualquer internação relativa a intoxicação por medicamentos¹⁸, mas é lógico imaginar que se o tempo de internação se prolonga, o custo para a unidade de saúde que realiza o atendimento se eleva. No Reino Unido, Ramchandani *et al* (2000) comparando pacientes intoxicados por ADTs com intoxicados por inibidores seletivos da recaptção de serotonina, encontraram um custo de tratamento 40% maior nos primeiros.

Conclusão

Podemos concluir com este estudo que, os pacientes intoxicados por ADT necessitam mais de internação e permanecem por mais tempo na enfermagem do que os pacientes intoxicados por outros DSNC. Além disso, quando houve associação de outras drogas na intoxicação por DSNC observamos que maior era a necessidade e o tempo de internação hospitalar. Com os ADT, essa associação não foi encontrada, mostrando que este medicamento, mesmo sendo droga única no evento, carrega um potencial tóxico dos mais importantes.

Baseado nos dados encontrados neste trabalho observa-se o significativo impacto que as intoxicações pelos ADT causam em termos de atendimento, internação e custos ao hospital onde foi realizado o estudo. Entendemos que os profissionais que receitam esse tipo de medicamento precisam ponderar sobre os benefícios e os riscos da prescrição de ADT, optando sempre que possível, por medicamentos mais seguros.

Além disso, concluímos que são necessários mais estudos relacionados aos perigos dos ADT, pois a literatura, principalmente a brasileira, é escassa nesse assunto.

*** Nota do Tradutor/Revisor: o termo “Sistema Nervoso Central” não consta da Terminologia Anatômica Oficial**

Referências Bibliográficas

1. Newton EH, Shih RD, Hoffman RS. Cyclic antidepressant overdose: a review of current management strategies. *Am J Emerg Med* 1994;12(3):376-9.
2. Lima PASP. Dosagem plasmática e metabolismo dos antidepressivos tricíclicos. *J Bras Psiquiatr* 1991;40(supl. 1):28S-31S.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2001.
4. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.

5. Goldfrank LR, Neal EF, Howland MA, Hoffman RS, Weisman RS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.

6. Maffei FA, Connolly H. Tricyclic antidepressant toxicity. *E-Medicine J* 2002. [citado 2005 ago. 28]. Disponível em: <http://www.emedicine.com/ped/topic2714.htm>

7. Caramelli B, Carvalho CRR, Deheinzeln D, Kairalla RA. Cardiotoxicidade na intoxicação aguda por antidepressivo tricíclico: relato de caso. *Arq Bras Cardiol* 1987;49(6):355-6.

8. Matsika MD, Tournier M, Lagnaoui R, Pehourcq F, Molimard M, Begaud B et al. Comparison of patient questionnaires and plasma assays in intentional drug overdoses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004 Jul;95(1):31-7.

9. Ramchandani P, Murray B, Hawton K, House A. Deliberate self poisoning with antidepressant drugs: a comparison of the relative hospital costs of cases of overdose of tricyclics with those of selective-serotonin re-uptake inhibitors. *J Affect Disord* 2000;60(2): 97-100.

10. D'Mello DA, Finkbeiner DS, Kocher KN. The cost of antidepressant overdose. *Gen Hosp Psychiatry* 1995;17(6):454-5.

11. Kapur N, House A, May C, Creed F. Service provision and outcome for deliberate self-poisoning in adults: results from a six centre descriptive study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38(7):390-5.

12. Hall WD, Mant A, Mitchell PB, Rendle VA, Hickie IB, McManus P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003;326(7397):1008.

13. Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A. Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36(5):228-34.

14. Henriksson S, Bøethius G, Hakansson J, Isacson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a general population: a prescription database and medical record study, in Jämtland county, Sweden, 1995. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(6):427-31.

15. Rodrigues NC, Werneck GL. Age-period-cohort analysis of suicide rates in Rio de Janeiro, Brazil, 1979-1998. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40(3):192-6.

16. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001;18(4):236-41.

17. Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressants drug overdoses. The Antidepressant Group. *J Emerg Med* 1997;15(4):439-45.

18. Datasus. Sistema Único de Saúde. [citado 2005 ago. 28]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

19. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas dados de 2000 a 2003 [citado 2005 ago. 28]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox>

Correspondência:

Gustavo Fernandes

Rua José Picerni, 450 ap.22

15090-200 - São José do Rio Preto - SP

Tel: (17)3229-3967/9111-3774

e-mail: cacaldeira@uol.com.br
