

Jin Hui Paik<sup>1</sup>, Soo Kang<sup>1</sup>, Areum Durey<sup>1</sup>, Ji Hye Kim<sup>1</sup>, Ah Jin Kim<sup>1</sup>

## Bradicardia sintomática causada por intoxicação por nicotina

*Symptomatic bradycardia due to nicotine intoxication*

1. Department of Emergency Medicine, Inha University School of Medicine - Incheon, Republic of Korea.

### RESUMO

A nicotina é uma substância perigosa, extraída das folhas de fumo. Quando absorvida em quantidade excessiva, ela pode levar à insuficiência respiratória e à parada cardíaca. A comercialização de cigarros eletrônicos (e-cigarros) permite que os usuários manuseiem diretamente o líquido, com consequente aumento do risco de exposição à nicotina líquida. Descrevemos nossa experiência no tratamento do caso de um paciente que

ingeriu elevada concentração de nicotina líquida contida em líquido para e-cigarros. O paciente apresentava bradicardia e hipotensão, que são sintomas de estimulação parassimpática, além de comprometimento da consciência. O paciente teve recuperação após tratamento com atropina e vasopressor.

**Descritores:** Cigarros eletrônicos/efeitos adversos; Nicotina/envenenamento; Atropina; Bradicardia

### INTRODUÇÃO

A nicotina é uma substância perigosa extraída das folhas de fumo e, quando ingerida em quantidade excessiva, pode levar à insuficiência respiratória e à parada cardíaca. Os sintomas de envenenamento por nicotina resultam da exposição a cigarros normais ou folhas de fumo. Embora tenham ocorrido relatos em outros países de sintomas de envenenamento por nicotina resultante de exposição à nicotina líquida, na Coreia, até o momento, não existem relatos deste tipo de envenenamento em adultos.

Desde que se iniciou a comercialização de e-cigarros na Coreia, os usuários passaram a ter acesso direto ao líquido para estes cigarros, o qual é adquirido em lojas especializadas. Isto levou ao aumento do risco de exposição à nicotina líquida. O líquido para e-cigarro contém uma mescla de nicotina e aromas, sendo mais caro do que a nicotina líquida pura. Desta forma, muitas pessoas adquirem a nicotina líquida para acrescentar os aromas desejados por conta própria.

Clinicamente, o envenenamento por nicotina líquida apresenta semelhanças com o envenenamento por nicotina por outras vias. O envenenamento grave por nicotina tem resposta bifásica característica, inicialmente com sintomas excitatórios, como salivação, náuseas, aumento das secreções brônquicas, taquicardia, hipertensão, ansiedade, espasmos musculares e convulsões, seguidos por sintomas de inibição paradoxal, que incluem dispneia, bradicardia, hipotensão, letargia e paralisia. Em raros casos, pode se desenvolver rabdomiólise como complicação.<sup>(1)</sup>

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Este trabalho teve apoio financeiro da Inha University Research.

Submetido em 28 de maio de 2017  
Aceito em 14 de julho de 2017

**Autor correspondente:**

Ah Jin Kim  
Department of Emergency Medicine,  
Inha University Hospital, 27, Inhang-Ro, Jung-Gu,  
Incheon 22332  
Republic of Korea  
E-mail: emjin23@naver.com

**Editor responsável:** Leandro Utino Taniguchi

DOI: 10.5935/0103-507X.20180018



Segundo o sistema americano de monitoramento *National Poison Data System* (NPDS), durante o ano de 2015 foram relatados 169 casos de envenenamento intencional por nicotina líquida.<sup>(2)</sup> Na Coreia, não há relatos clínicos de envenenamento intencional por ingestão oral de nicotina líquida. cremos que este é o primeiro relato de caso de envenenamento intencional por nicotina líquida por ingestão oral em um adulto na Coreia.

## RELATO DO CASO

Homem de 53 anos de idade, sem qualquer doença conhecida, foi encontrado com comprometimento da consciência, sendo o serviço de emergências médicas imediatamente acionado. Nesta ocasião, encontrou-se um frasco comercial de nicotina líquida, juntamente de um copo cheio de um líquido, que se suspeitou ser nicotina. O paciente apresentava sintomas de comprometimento da consciência, diarreia e vômitos.

A equipe do serviço de emergências chegou ao local cerca de 50 minutos após a ingestão e identificou que o paciente estava suficientemente consciente para responder a estímulos verbais. Seus sinais vitais incluíam pressão arterial de 120/60mmHg, pulso de 71 batimentos por minuto, frequência respiratória de 18 movimentos por minuto, temperatura corpórea de 36,5°C e saturação de oxigênio de 100%.

O transporte do paciente até o centro de emergências médicas do hospital levou cerca de 15 minutos. Quando de sua chegada, observou-se piora de seus sinais vitais: pressão arterial de 96/62mmHg, pulso de 56 batimentos por minuto e frequência respiratória de 22 movimentos por minuto. A saturação de oxigênio permanecia em 100%, enquanto sua temperatura corpórea caía para 36,0°C. O paciente era capaz de responder a perguntas, mas não conseguia abrir adequadamente os olhos e tinha sudorese profusa. Queixava-se de dispneia, náuseas e grave fraqueza generalizada.

Ao exame físico, tinha pupilas de tamanho normal, e os reflexos pupilares à luz eram normais. A ausculta pulmonar bilateral mostrou ausência de ruídos adventícios, e os ruídos intestinais se encontravam ligeiramente aumentados. O eletrocardiograma mostrava bradicardia sinusal com intervalo QTc de 436ms. Uma análise inicial de gasometria arterial mostrou pH de 7,65, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) de 12,2mmHg, pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) de 117,0mmHg, bicarbonato de 13,5mmol/L e excesso de base de -4mmol/L. Os resultados do hemograma mostraram contagem de leucócitos de 11.970/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 15,5g/dL, hematócrito

de 44,8% e contagem de plaquetas de 320.000/mm<sup>3</sup>. Os exames de eletrólitos mostraram nível de sódio sérico de 141mEq/L, potássio de 3,8mEq/L e cloreto de 102mEq/L. Os níveis de *anion gap*, ácido láctico e corpos cetônicos foram, respectivamente, de 13,6mEq/L, 6,1mmol/L e 176μmol/L. Os exames bioquímicos do sangue mostraram níveis de ureia, creatinina, transaminase aspartato, transaminase alanina, creatinoquinase, creatinoquinase fração MB (CKMB) e troponina-I dentro da faixa da normalidade (Tabela 1). No momento da chegada ao setor de emergências médicas, a concentração sanguínea de cotinina foi de 1,296ng/mL (Siemens Immulite 2000 XP-I, Siemens Nicotine metabolite).

Suspeitou-se de envenenamento por nicotina líquida, e o paciente recebeu infusão de solução salina para tratamento da hipotensão e da acidose láctica, além de dose única de atropina (0,5mg) para os sintomas de estimulação parassimpática, ou seja, bradicardia, sudorese, taquipneia e salivação. Administraram-se ao paciente 50g de carvão ativado; após, ele pôde abrir os olhos, e sua fraqueza sistêmica melhorou gradualmente. Após 10 minutos, seus sintomas de dispneia, sudorese e salivação também apresentaram melhora. Atropina não fora mais administrada. Nesta ocasião, sua pressão arterial era de 100/60mmHg, pulso de 78 batimentos/minuto e a frequência respiratória de 24 movimentos por minuto, sendo a saturação de oxigênio de 100%. Um cateter venoso central foi inserido para medir a pressão venosa central (8cmH<sub>2</sub>O). O volume de solução salina necessário por 6 horas para ressuscitação foi de 1.960mL.

O paciente recebeu dopamina e foi admitido à unidade de terapia intensiva para observação. Durante o tempo de permanência na unidade, ele informou que adquiriu nicotina líquida para cigarros eletrônicos (marca comercial: *Pure Nicotine*) de um conhecido e que ingeriu 3mL desse líquido com a intenção de suicidar-se. A pressão arterial do paciente se normalizou dentro de 18 horas após a admissão, e ele recebeu alta 3 dias depois (Figura 1).

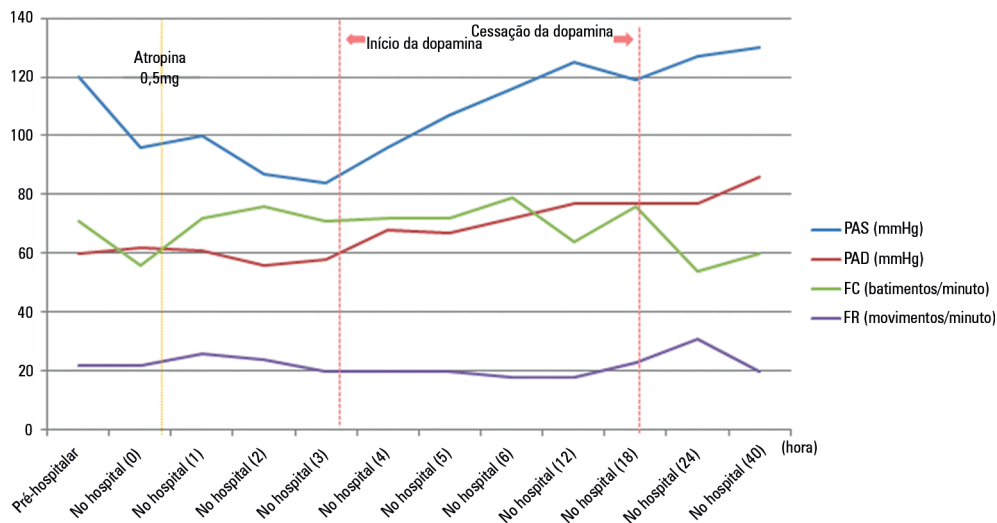
## DISCUSSÃO

Relatamos um caso de envenenamento agudo por nicotina em paciente que ingeriu oralmente um líquido com alta concentração de nicotina utilizado para cigarros eletrônicos. Foram publicados diversos estudos de envenenamento por nicotina que descreviam casos de exposição não intencional, como de trabalhadores na indústria do tabaco que desenvolveram a doença da folha verde do tabaco e crianças que ingeriram cigarros.<sup>(3,4)</sup> Casos de envenenamento devido à exposição intencional incluíram

**Tabela 1 -** Variáveis hemodinâmicas e laboratoriais em relação ao tempo em um caso de envenenamento agudo por nicotina

Momento	Basal*	6 horas	12 horas	24 horas	40 horas
Pressão arterial sistólica (mmHg)	96	116	125	127	130
Pressão arterial diastólica (mmHg)	62	72	77	77	86
Frequência cardíaca (batimentos/minuto)	56	79	64	54	60
Frequência respiratória (movimentos/minuto)	22	18	18	31	20
Temperatura corpórea (°C)	36	37,2	36,8	36,4	36,7
Dose de dopamina (µ/kg/minuto)	0	10	7	0	0
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)		8			
Volume acumulado de infusão (mL, por 24 horas)	0	1430	2400	3360	
pH	7,65	7,38	7,41	7,4	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	12,2	30,4	36	37	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	117	105	89	93	
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	13,5	17,4	22,8	22,9	
Excesso de base (mmol/L)	-4	-6,1	-1,4	-1,6	
SatO <sub>2</sub> (%)	99,1	97,4	97	97	
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	140	141	141		
K <sup>+</sup> (mEq/L)	3,4	4,1	3,9		
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	113	115	106		
Ácido láctico (mEq/L)	6,1	5,2			
Hemoglobina (g/dL)	15,5		13,9		
Hematócrito (%)	44,8		42		
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	11,970		13,190		
Plaquetas (×10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	320		259		
Ureia (mg/dL)	14,1		9,7	9,9	
Creatinina (mg/dL)	0,8		0,58	0,76	
AST (IU/L)	17		18	23	
ALT (IU/L)	18		19	19	
CK (IU/L)	45		127	126	
CK-MB (ng/mL)	0,8				
Corpos cetônicos (µmol/L)	176				

PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - bicarbonato; SatO<sub>2</sub> - saturação de oxigênio; Na<sup>+</sup> - sódio; K<sup>+</sup> - potássio; Cl<sup>-</sup> - cloreto; AST - transaminase aspartato; ALT - transaminase alanina; CK - creatinoquinase; CKMB - creatinoquinase MB. \* Na chegada ao pronto-socorro.



**Figura 1 -** Progressão de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e frequência respiratória desde a fase pré-hospitalar até a alta do hospital em caso de envenenamento agudo por nicotina. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; FC - frequência cardíaca; FR - frequência respiratória.

peessoas que ingeriram solução de nicotina extraída de cigarros e que, simultaneamente, utilizaram múltiplos adesivos de nicotina.<sup>(5)</sup>

Foram relatados casos de envenenamento por nicotina líquida desde o início da comercialização de e-cigarros em 2004 e, desde de 2010, quando o NPDS passou a registrar dados sobre e-cigarros, ocorreu aumento do número de casos a cada ano.<sup>(2)</sup>

Em 2010, Solarino et al. mediram os níveis de nicotina e cotinina em um paciente que morreu após ingerir nicotina líquida e encontraram concentração de 2.200ng/mL.<sup>(6)</sup> Chen et al. descreveram paciente que teve níveis sanguíneos de nicotina e cotinina acima de 1.000ng/mL, com prolongamento do intervalo QTc do eletrocardiograma quando da admissão ao pronto-socorro. O paciente apresentou espasmos mioclônicos e colapso cardiovascular antes de morrer, 3 dias mais tarde.<sup>(7)</sup> Sommerfeld et al. relataram um caso de ingestão intencional e outro de injeção intravascular. O paciente que foi submetido a tratamento após ingerir 372mg de nicotina líquida apresentou sintomas iniciais de confusão e vômitos, seguidos por sintomas tardios de hipotensão, fraqueza das pálpebras superiores e palidez cutânea, mas recuperou-se e recebeu alta após 40 horas de tratamento.<sup>(8)</sup>

No presente caso, o paciente apresentava taquicardia, vômitos, diarreia e sudorese sem hipotensão antes de chegar ao pronto-socorro. Porém, 1 hora após a ingestão, desenvolveu bradicardia, hipotensão e grave fraqueza. Enquanto o paciente não apresentava comprometimentos autonômicos da respiração ou da saturação de oxigênio, teve dispneia e dificuldade para abrir os olhos em razão de fraqueza. O paciente relatou melhora subjetiva da dispneia após receber atropina, uma alteração para a qual se podem cogitar três possíveis explicações. A dispneia pode ter sido provocada pelo aumento das secreções brônquicas, que foi aliviada pela administração de atropina. Alternativamente, a dispneia pode ter resultado do comprometimento da função da musculatura respiratória pela ação da nicotina na junção neuromuscular, um efeito que pode ter desaparecido com o tempo. Além disto, a dispneia pode ainda ter sido causada pela acidose metabólica, em razão do ácido láctico. A análise gasométrica arterial do paciente mostrou acidose metabólica com *anion gap* e alcalose metabólica. Adicionalmente, os níveis de ácido láctico estavam aumentados. Não podemos definir se a acidose láctica deu-se por conta do choque ou do efeito direto da nicotina.

Schneider et al. estimaram que a dose total de nicotina que poderia resultar em óbito de um adulto era de 40 a 60mg, mas também forneceram duas razões pelas quais é possível sobreviver após a ingestão de uma dose maior.

Primeiramente, porque a nicotina estimula o reflexo de vômito, a quantidade total de nicotina que é absorvida pode ser menor; em segundo lugar, há diferenças individuais no metabolismo da nicotina e, particularmente no caso de ingestão oral, o efeito de primeira passagem reduz em 30 a 40% a biodisponibilidade de nicotina.<sup>(9)</sup>

No presente caso, o paciente ingeriu nicotina líquida de um frasco com o rótulo *Pure Nicotine*, sem indicação precisa da concentração. Como não existiam restos do líquido no frasco, não foi possível medir a concentração de forma precisa, mas, segundo Kim et al., a concentração de nicotina no produto de nicotina líquida disponível comercialmente na Coreia sob a marca *Pure Nicotine* é de  $150 \pm 7,9\text{mg/mL}$ .<sup>(10)</sup> Assumindo que o paciente tenha ingerido nicotina líquida com concentração similar, ele teria ingerido aproximadamente 450mg. Como o paciente vomitou diversas vezes logo após a ingestão, a dose real de nicotina absorvida por seu corpo teria sido menor do que isto.

A nicotina é metabolizada principalmente no fígado, e seu principal metabólito é a cotinina.<sup>(11)</sup> Como a cotinina permanece no sangue por um período de tempo relativamente longo, ela pode ser medida para determinar a exposição à nicotina, sendo também utilizada como um marcador para diagnóstico de envenenamento por nicotina e, em certo grau, para avaliação da severidade deste envenenamento.<sup>(12)</sup> No entanto, segundo relatos clínicos de envenenamento por nicotina, os padrões clínicos e as taxas de sobrevivência não mostram padrão consistente com base na concentração de cotinina. Sommerfeld et al. relataram caso de envenenamento agudo por nicotina líquida por ingestão oral. O paciente teve um pico de concentração sanguínea de cotinina de 4.400ng/mL e sobreviveu.<sup>(8)</sup> Porém níveis de cotinina sanguínea variando entre 900 e 2.200ng/mL foram relatados em pacientes que morreram em razão de envenenamento por nicotina líquida.<sup>(6-8)</sup> Não pudemos medir a concentração de nicotina no paciente aqui relatado, mas a concentração de cotinina medida cerca de 1 hora após a exposição oral foi de 1.296ng/mL. Este valor não é elevado, em comparação aos previamente relatados, embora alguns estudos mostram que esta quantidade de nicotina pode ser fatal se o tratamento adequado não for administrado a tempo.<sup>(13)</sup> Assim, enquanto a concentração sanguínea de cotinina não pode ser utilizada como referência para diagnóstico e tratamento do envenenamento por nicotina, é mais importante diagnosticar e tratar com base na compreensão da história clínica do paciente e seus sintomas clínicos.

O tratamento da intoxicação aguda por nicotina líquida consiste na administração de cuidados de suporte. Os sintomas cardiovasculares e respiratórios causados

pela estimulação parassimpática devem ser monitorados. Deve-se administrar solução salina para tratar a hipotensão. Caso esta persista, deve-se considerar o uso de norepinefrina ou de dopamina. A atropina deve ser administrada para tratar bradicardia ou dispneia ocorrida por conta da secreção pulmonar. No caso de dispneia com secreção pulmonar, uma dose de 0,5 a 1,0mg de atropina deve ser administrada em intervalos de 5 a 10 minutos. É rara a ocorrência de convulsões, mas, se ocorrerem, devem se administrados lorazepam, diazepam ou barbituratos. Deve ser considerada a realização de lavagem gástrica ou irrigação, para tratar a ingestão aguda de nicotina, em razão dos vômitos induzidos pela nicotina. No entanto, é melhor remover os materiais que liberam nicotina.<sup>(14)</sup> É também imperativo manter um débito urinário adequado, já que a nicotina é excretada pelos rins. O uso de carvão ativado pode ser eficaz para diminuir a concentração de nicotina no sangue, já que ela tem uma circulação entero-hepática.<sup>(15)</sup>

As leis coreanas estipulam que os líquidos para e-cigarros que contenham mistura de nicotina e aromas apresentem no rótulo o conteúdo de nicotina, em conformidade com o decreto da *Tobacco Business Act*.<sup>(16)</sup> No entanto,

soluções puras de nicotina são classificadas e tratadas como substâncias químicas venenosas, segundo o decreto da *Chemical Control Act*.<sup>(17)</sup> Em razão de sua classificação como substância química, a nicotina líquida que é vendida para uso em e-cigarros não é regulada pela *Tobacco Business Act*, não existindo obrigação de exibir o conteúdo de nicotina.

## CONCLUSÃO

Cada país tem suas leis e regulamentos em relação aos e-cigarros; nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* controla produtos relativos a cigarros e e-cigarros. Na Coreia, a legislação relativa a cigarros encontra-se atualmente sob a competência do Ministério de Estratégias e Finanças. Acreditamos que tal fato limita considerações mais profundas a respeito dos riscos à saúde pública dos cigarros. Quando se permite que o público em geral compre produtos com elevada concentração de nicotina líquida para uso em e-cigarros, deve-se reconhecer que isto aumenta os riscos de toxicidade aguda, acarretando risco à vida. Há necessidade de regulamentação adicional e multifacetada, que considere os riscos dos e-cigarros, que são diferentes daqueles dos cigarros comerciais.

## ABSTRACT

Nicotine is a dangerous substance extracted from tobacco leaves. When nicotine is absorbed in excessive amounts, it can lead to respiratory failure and cardiac arrest. The commercialization of electronic cigarettes (e-cigarettes) has allowed users to directly handle e-cigarette liquid. Consequently, the risk of liquid nicotine exposure has increased. We describe our experience of managing the case of a patient who orally ingested a high

concentration of liquid nicotine from e-cigarette liquid. The patient presented with bradycardia and hypotension, which are symptoms of parasympathetic stimulation, together with impaired consciousness. He recovered following treatment with atropine and a vasopressor.

**Keywords:** Electronic cigarettes/adverse effects; Nicotine/poisoning; Atropine; Bradycardia

## REFERÊNCIAS

1. Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. Nicotine plant poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(8):771-81.
2. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(10):924-1109
3. McBride JS, Altman DG, Klein M, White W. Green tobacco sickness. *Tob Control*. 1998;7(3):294-8.
4. Malizia E, Andreucci G, Alfani F, Smerioglio M, Nicholai P. Acute intoxication with nicotine alkaloids and cannabinoids in children from ingestion of cigarettes. *Hum Toxicol*. 1983;2(2):315-6.
5. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(6):691-8.
6. Solarino B, Rosenbaum F, Riesselmann B, Buschmann CT, Tsokos M. Death due to ingestion of nicotine-containing solution: case report and review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2010;195(1-3):e19-22.
7. Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(9):914-6.
8. Sommerfeld K, Lukasik-Glebocka M, Kulza M, Druzdz A, Panienski P, Florek E, et al. Intravenous and oral suicidal e-liquid poisonings with confirmed nicotine and cotinine concentrations. *Forensic Sci Int*. 2016;262:e15-20.
9. Schneider S, Diederich N, Appenzeller B, Schartz A, Lorang C, Wennig R. Internet suicide guidelines: report of a life-threatening poisoning using tobacco extract. *J Emerg Med*. 2010;38(5):610-3.
10. Kim S, Goniewicz ML, Yu S, Kim B, Gupta R. Variations in label information and nicotine levels in electronic cigarette refill liquids in South Korea: regulation challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(5):4859-68.
11. Tutka P, Mosiewicz J, Wielosz M. Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. *Pharmacol Rep*. 2005;57(2):143-53.

12. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 2:349-55.
13. Bartschat S, Mercer-Chalmers-Bender K, Beike J, Rothschild MA, Jübner M. Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice-a case report. *Int J Legal Med.* 2015;129(3):481-6.
14. Miyauchi M, Hayashida M, Hirata K, Hirata K, Yokota H. Gastric lavage guided by ultrathin transnasal esophagogastroduodenoscopy in life-threatening case of tobacco extract poisoning: a case report. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(4):307-11.
15. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):482-7.
16. National Law Information Center. Law by Classification [Internet]. [cited 2018 Feb. 14]. Available from: <http://www.law.go.kr/eng/engLsSc.do?menuId=1&query=tobacco+business&x=0&y=0#liBgcolor0>
17. National Law Information Center. Home [Internet]. [cited 2018 Feb. 14]. Available from: <http://www.law.go.kr/eng/engLsSc.do?menuId=1&query=tobacco+business&x=0&y=0#liBgcolor14>