

Acta Toxicológica Argentina

Publicación de la Asociación Toxicológica Argentina
Buenos Aires - Argentina



Asociación Toxicológica Argentina

Volumen 25
N° 2
Septiembre 2017

Acta Toxicologica Argentina es el organo oficial de difusion cientifica de la Asociacion Toxicologica Argentina. Tiene por objetivo la publicacion de trabajos relacionados con las diferentes areas de la Toxicologia, en formato de articulos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, articulos de divulgacion, notas tecnicas, resúmenes de tesis, imagenes, cartas al editor y noticias.

Acta Toxicologica Argentina integra el Nucleo Basico de Revistas Cientificas Argentinas y se puede acceder a sus articulos a texto completo a traves del Portal de Revistas Cientificas y Tecnicas argentinas (PPCT) y a traves de la Scientific Electronic Library Online (SciELO) Argentina.

Se encuentra indexada en los siguientes directorios:

Biblioteca Virtual en Salud
Chemical Abstract Service
Directory of Open Access Journals
Directory of Open Access Resources
Latindex



Asociación Toxicológica Argentina

Asociación civil (Personería Jurídica N° 331/90)

Adherida a la IUTOX

Acta Toxicológica Argentina

Asociación Toxicológica Argentina

Comisión directiva

Presidente

Susana Isabel García

Vicepresidente

Mirtha Nassetta

Tesorero

Augusto Piazza

Secretaria

Edda Cristina Villaamil Lepori

Vocales

Adriana Inés Haas
Adolfo Rafael de Roodt
Gabriela Fiorenza Biancucci

Vocales suplentes

Aldo Sergio Saracco
Adriana Ángela Pérez
Diana Mary González

Comité científico

Nélida Cristina Rubio
Silvia Cristina Cortese
María Graciela Bovi Mitre
Ricardo Antonio Fernández
Adriana Silvia Ridolfi

Órgano de fiscalización

Mirta E. Ryczel
Jorge Rubén Zavatti
Daniel Armando Méndez

Tribunal de honor

José A. Castro
María Rosa Llorens
Jorge Scagnetti

Acta Toxicológica Argentina

Director

Adolfo R. de Roodt, *Fac. Medicina, UBA; MSAL de la Nación*

Comité de redacción

Ricardo A. Fernández, *Htal. Infantil Municipal, Fac. Medicina, Univ Católica de Córdoba*
Susana I. García, *Fac. Medicina, UBA; Prog. Nac. Prev. y Control de las Intoxicaciones (PRECOTOX), MSAL de la Nación*
Valentina Olmos, *Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA*
Adriana S. Ridolfi, *Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA*
Aldo S. Saracco, *Fac. Ciencias de la Salud, Univ. de Mendoza; MSAL Gob. de Mendoza*

Comité de apoyo

Gabriela Fiorenza Biancucci, *Fac. Medicina, Univ. Nac. del Litoral*
Patricia N. Quiroga, *Fac. Farmacia y Bioquímica, UBA*
Vanessa Oliveira, *Prog. Nac. Control Enf. Zoonóticas (ProNCEZ), MSAL de la Nación*

Comité editorial

Alejandro Alagón, *Universidad Autónoma de México, México*
Arturo Anadón Navarro, *Universidad Complutense de Madrid, España*
José A. Castro, *Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas para la Defensa (CITEDEF, exCITEFA), CONICET, Argentina*
Fernando Díaz Barriga, *Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México*
Heraldo N. Donnerwald, *Universidad Favaloro, Argentina*
Gina E. D'Suze García, *Inst. Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Venezuela*
Amalia Laborde, *Universidad de la República, Uruguay*
Bruno Lomonte, *Instituto Clodomiro Picado, Costa Rica*
Veniero Gambaro, *Università di Milano, Italia*
Estela Giménez[†], *Universidad de Buenos Aires, Argentina*
Nelly Mañay, *Universidad de la República, Uruguay*
José M. Monserrat, *Universidad de Río Grande, Brasil*
Irma R. Pérez, *Universidad Autónoma de México, México*
Haydée N. Pizarro, *CONICET, Argentina*
María del C. Ríos de Molina, *Universidad de Buenos Aires, Argentina*
María M. Salseduc, *Laboratorios Bagó, Argentina*
Carlos Sèvcik, *Inst. Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Venezuela*
Francisco O. de Siqueira França, *Instituto Butantan, Brasil*
Miguel Ángel Sogorb Sánchez, *Universidad Miguel Hernández, España*
Norma Vallejo, *Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR), Argentina*
Eugenio Vilanova Gisbert, *Universidad Miguel Hernández, España*
Edda C. Villaamil Lepori, *Universidad de Buenos Aires, Argentina*
Eduardo N. Zerba, *Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (CIPEIN) CITEDEF (exCITEFA), CONICET, Argentina*

INDICE
(CONTENTS)

Revisiones	
Intoxicação por diquat <i>da Silva Baptista Faria, Rita Isabel</i>	39
Reportes de casos	
Ingesta de cáusticos alcalinos: intoxicación frecuente y prevenible, con secuelas graves <i>Docampo, Patricia Cynthia; Méndez, Marta; Spera, Marina; Voitzuik, Ana; Greco, Vanina</i>	47
Imágenes en Toxicología	
<i>Olindias sambaquiensis</i> en la costa Atlántica Argentina <i>González, Claudia Analía; Bertrand, Roxana Andrea</i>	52
Instrucciones para los autores	58

Los resúmenes de los artículos publicados en Acta Toxicológica Argentina se pueden consultar en la base de datos LILACS, en la dirección literatura científica del sitio www.bireme.br

Acta Toxicológica Argentina está indexada en el Chemical Abstracts. La abreviatura establecida por dicha publicación para esta revista es Acta Toxicol. Argent.

Calificada como Publicación Científica Nivel 1 por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT), en el marco del Proyecto Latindex

REVISIONES

Intoxicação por diquat Diquat intoxication

da Silva Baptista Faria, Rita Isabel

Centro Hospitalar de Leiria. Rua das Olhalvas 2410-197 Leiria, Portugal.

faria.rita.fr@gmail.com

Recibido: 28 de octubre de 2014

Aceptado: 7 de agosto de 2017

Resumo. O paraquat e o diquat são herbicidas de contacto do grupo dos bipyridilos, utilizados largamente para controlo de ervas daninhas. A importância deste grupo de herbicidas reside na sua utilização frequente para fins suicidas e pela inexistência de antídoto ou tratamento médico específico. O envenenamento com diquat é muito menos comum que com o paraquat e por isso existem poucos casos descritos na literatura. A dose letal de ambos é sobreponível, contudo o diquat é considerado menos tóxico devido ao menor dano pulmonar. Por outro lado, o diquat tem efeitos tóxicos graves sobre o sistema nervoso central. Por este motivo os sinais de neurotoxicidade pelo diquat são os mais relevantes e incluem sinais de parkinsonismo. O rim é a principal via excretora do diquat e a necrose tubular aguda é a lesão tipicamente identificada. A sobrevida depende de dois fatores: a concentração da substância no plasma e o tempo após a ingestão. O tratamento centra-se em três pontos essenciais: prevenção da absorção, rápida excreção e modificação dos efeitos tecidulares. A hemoperfusão é mais eficaz na clearance do diquat do que a hemodiálise e a sua utilização nas primeiras 12 horas de intoxicação pode reduzir a mortalidade.

Palavras-chave: Intoxicação; Diquat; Lesão renal aguda; Revisão

Abstract. Paraquat and diquat are contact herbicides from bipyridyl group, commonly used in weed control. The importance of this herbicide group is due to its frequent use with suicidal purpose and because there is neither an antidote nor a specific treatment. Poisoning with diquat is much less common than with paraquat, so there are few cases published in literature. The lethal dose of both is similar, however diquat is considered less toxic because it causes less lung damage. On the other side, diquat has severe toxic effects on central nervous system and neurotoxic signs are the more relevant, and include Parkinsonism. The kidney is the main excretory pathway of diquat and acute tubular necrosis is typical. Survival depends on two factors: plasma concentration and time of ingestion. Treatment focus in three key points: preventing absorption, rapid excretion and tissue effects. Hemoperfusion is more effective in diquat clearance than haemodialysis and its use in first 12 hours can reduce mortality.

Keywords: Intoxication; Diquat; Acute kidney failure; Review

Introdução

O paraquat e o diquat são herbicidas de contacto do grupo dos bipyridilos, não-seletivos e não-residuais, largamente utilizados principalmente na agricultura e por agências governamentais e indústrias para controlo de ervas daninhas. O envenenamento com diquat é muito menos comum que com o paraquat. Devido à elevada mortalidade do paraquat houve associação de um emético na formulação, na tentativa de reduzir a absorção na ingestão acidental ou intencional. A importância deste grupo de herbicidas reside na sua utilização frequente para fins suicidas, por não existir nenhum antídoto específico nem tratamento médico adequado com capacidade de reduzir a elevada morbi-mortalidade (Inchem.org).

O diquat está disponível na forma de sal dibromido e é utilizado em solução aquosa dada as suas características hidrofílicas. Os representantes comerciais são Reglone® (Syngenta), Dextrone® (GEVERS e ORES) e Aquacide® (Athea laboratories inc), tendo sido o primeiro registo comercial nos Estados Unidos em 1961 (Howd 2000).

Propriedades fisico-químicas

A estrutura quaternária polarizada confere-lhe elevada solubilidade aquosa, sendo pouco solúvel em álcool e insolúvel em solutos orgânicos não-polares. As cargas positivas são responsáveis pela ligação aos locais aniônicos do solo e sedimentos. A forte natureza desta ligação protege o diquat da de-

gradação, limita a sua atividade biológica e diminui a mobilidade no ambiente. Por este motivo a toxicidade para os humanos advém da exposição antes da sua aplicação no solo e ervas daninhas. O diquat é comercializado em solução aquosa, necessitando de diluição aquosa da solução para ser utilizado.

Metabolismo e farmacocinética

i. Absorção e excreção

A via de absorção com maior impacto é a gastrointestinal, quando a administração é oral. A absorção cutânea é pouco significativa, sobretudo através da pele íntegra, e a inalatória pode causar irritação da nasofaringe mas poucos efeitos sistêmicos (Charles et al. 1978). A difusão dos compostos químicos através das membranas celulares depende das suas propriedades lipofílicas e hidrofílicas. Perante as características catiónicas do diquat, a sua difusão na fase lipídica da membrana é limitada (Czyzewska 1985). Quando a administração do herbicida é oral, a excreção é maioritariamente fecal (90 a 97%) e 4 a 6% na urina. Por outro lado quando a administração é subcutânea a proporção é inversa (Daniel et al. 1966; Mills 1994).

ii. Distribuição

A concentração sérica do paraquat e diquat é sobreponível nas primeiras 24 h mas o nível sérico do paraquat é superior nas horas seguintes. No estudo anatomopatológico *post-mortem* o diquat tem concentrações teciduais inferiores, excepto na biliar, o que sugere que a captação biliar contribui para a diminuição da concentração sérica e tecidual após a ingestão (Ameno et al. 1994).

O diquat sofre uma metabolização mínima que ocorre sobretudo no fígado. Esta metabolização é mediada pelo citocromo P450 com o aumento da expressão de várias enzimas de fase I e II (Gallagher et al. 1995). Os metabolitos obtidos nos humanos são as formas monopiridona e dipiridona (Fuke et al. 1996). O diquat alimenta o ciclo redox, promovendo a formação de radicais livres responsáveis pela peroxidação lipídica e citotoxicidade. Esta reação ocorre predominantemente no pulmão, fígado, rins e córnea, da qual advém os efeitos deletérios nos órgãos alvo (Sandy et al 1987; Rikans et al. 1993).

Toxicidade para os humanos

O diquat é menos frequentemente utilizado

do que o paraquat e por esse motivo existem poucos casos de intoxicação descritos na literatura, cerca de 40 no período compreendido entre 1960 e 2009 (Jovic-Stosic et al. 2009).

A dose letal de ambos é sobreponível, contudo o diquat é considerado menos tóxico devido ao menor dano pulmonar (Stevens et al. 1991). O LD50 nos humanos é de aproximadamente 3-5 mg/Kg, o que se traduz em 10 a 15ml de uma solução a 20% (Senarathna et al. 2009). A dose letal de toma única é aproximadamente 20ml da solução comercializada, contudo existem preparações que combinam diquat com paraquat cujo volume letal é inferior (Stevens Teare 1976). O modo de ação do diquat não está completamente esclarecido. *In vivo* os efeitos tóxicos incluem desidratação grave após administração oral e convulsões após administração parentérica. *In vitro* a molécula do diquat produz radicais livres a nível microssomal (Jones e Vale 2000). Na intoxicação crónica, a exposição ocupacional de pequenas doses de forma repetida causa lesões na pele e unhas, epistaxis e cataratas (Clark e Hurst 1970; Swan 1969). Apesar da absorção através da pele intacta ser reduzida, pequenas abrasões ou ulcerações cutâneas permitem uma maior absorção com efeitos sistêmicos (Vanholder et al. 1981). Na exposição aguda, os sinais e sintomas iniciais dependem da dose e da via de exposição. A toxicidade local está descrita após exposição oral, dérmica, inalatória, oftálmica e vaginal. Conjuntivite e úlceras da córnea surgem com a exposição oftálmica e necrose da mucosa vaginal quando esta é a via de contacto (Cant e Lewis 1968; Swan 1968). Quando a via é oral, os primeiros sintomas são dor da orofaringe, tórax e abdómen devido às suas propriedades corrosivas sobre a mucosa e portanto do surgimento de edema e ulceração da mucosa da boca, faringe, esófago, estômago e intestino. Se a dose ingerida for pequena, estes sintomas podem surgir apenas após 24-48 h (Stephens et al. 1979; Jones e Vale 2000). É frequente ocorrer ulceração hemorrágica da mucosa e o edema da língua e orofaringe pode condicionar a necessidade de entubação orotraqueal para proteção da via aérea (Valiante et al. 1992).

Podem ocorrer hematemeses e hematoquízias, sendo o íleus intestinal característico de vários casos de intoxicação por diquat (Vanholder et al. 1981). Por este motivo, deve ser pesquisada frequentemente a presença de

ruídos hidroaéreos abdominais. O íleo paralítico pode ocorrer entre 1 a 4 dias após a ingestão, associado a choque hipovolémico por sequestração de fluidos no terceiro espaço e consequentemente com alta mortalidade.

Após absorção sistêmica, o diquat não é seletivamente concentrado no tecido pulmonar como acontece com o paraquat. Em estudos animais o diquat causa lesão ligeira e reversível nos pneumócitos tipo I mas não lesa os pneumócitos tipo II, por este motivo não evolui para fibrose pulmonar progressiva (Lam et al. 1980; Vanholder et al. 1981; Olson 1994). Por outro lado, a pneumonia está frequentemente presente nestes doentes (Vanholder et al. 1981; Vale 2005). Radiologicamente surgem infiltrados pulmonares difusos semelhantes aos da síndrome de dificuldade respiratória aguda associados muitas vezes a insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica (Smith e Rose 1977; Im et al. 1991).

Por outro lado, o diquat tem efeitos tóxicos graves sobre o sistema nervoso central (SNC) (McCarthy e Speth 1983; Sechi et al. 1992), o que não é típico com o paraquat (Reigart e Robert 2013). Não está bem esclarecido se os efeitos sobre o SNC são efeitos tóxicos diretos ou secundários a efeitos sistêmicos da intoxicação (Vanholder et al. 1981; Olson 1994). Os sinais de neurotoxicidade pelo diquat são então os mais relevantes, incluindo nervosismo e irritabilidade, agitação, desorientação, incapacidade de reconhecer familiares e amigos, hiporreflexia. Os efeitos neurológicos podem evoluir para coma e morte, associados a crises convulsivas, enfarte e hemorragia cerebrais (Jones e Vale 2000; Tominack 2002). Estão descritos casos de enfartes isquêmicos e hemorrágicos do tronco cerebral, sobretudo da ponte (Powell et al. 1983; Saeed et al. 2001), após intoxicação por diquat, assim como enfartes isquêmicos da cápsula interna (Schonbirn et al. 1971).

Os efeitos neurológicos podem evoluir para coma, acompanhados de convulsões tônico-clônicas, e resultar na morte do paciente. O coma pode desenvolver-se desde as primeiras 18h até 4 dias após a ingestão (Jones e Vale 2000; Tominack et al 2002).

O parkinsonismo deve-se às semelhanças deste composto a MPTP (1-metil-1-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina) o responsável químico por casos de parkinsonismo induzido por fármacos. Um estudo em modelo ani-

mal que revelou a perda de neurónios dopaminérgicos induzido pelo diquat sugere que os efeitos Parkinson-like são possíveis. Os efeitos do diquat nos neurónios dopaminérgicos requerem provavelmente doses elevadas, contudo é possível que haja ruptura da barreira hemato-encefálica pelo herbicida que aumente a captação cerebral do mesmo. Existem casos descritos de parkinsonismo após exposição dérmica ao diquat (Borm et al. 1988; Brooks et al. 1999; Hantson et al. 2000). O rim é a principal via excretora do diquat absorvido pelo organismo, a lesão renal é portanto uma característica importante da intoxicação. O grau de lesão pode variar de proteinúria transitória, hematúria, piúria até progredir para lesão renal aguda. Esta lesão renal pode surgir desde a primeira hora até 5 dias após a ingestão. Em estudos *post-mortem* a necrose tubular aguda é a lesão tipicamente identificada (Hantson et al. 2000). A lesão renal aguda está mais relacionada com nefrotoxicidade direta do que com distúrbios hemodinâmicos, podendo ser agravada por estes. A sequestração volémica no intestino pode provocar hipoperfusão renal e agravar a lesão (McCarthy e Speth 1983; Hantson et al. 2000).

A lesão renal é mais frequente e mais grave com o diquat do que com o paraquat (Mahien et al 1986). O doseamento da creatinina sérica pode ser comprometido pela interação do diquat com o picrato de sódio, o que conduz a valores de ureia e creatinina discrepantes (Schimdt et al 1999).

A alteração da função hepática surge frequentemente, mas na maioria dos casos é ligeira e com remissão espontânea. A elevação das transaminases, fosfatase alcalina e LDH refletem lesão hepática, podendo evoluir para necrose centro-lobular. Pode surgir hiperbilirrubinemia com icterícia (Hargreave et al. 1969; Parkinson 1980; Bismuth et al. 1990).

O coração é também atingido nesta intoxicação. Os efeitos cardiotoxicos do diquat conduzem a arritmias malignas como taquicardia ventricular e fibrilhação ventricular. Observam-se ainda critérios de enfarte agudo do miocárdio com alterações electrocardiográficas sugestivas de isquemia e elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica. Este evento surge mesmo em doentes sem doença coronária conhecida nem factores de risco, o que sugere cardiotoxicidade do herbicida. O enfarte agudo do miocárdio é confirmado *post-mortem*, onde se identificam ainda lo-

cais de hemorragia subendocárdica na parede do ventrículo esquerdo e músculo papilar adjacente (McCarthy e Speth 1983; Schmidt et al. 1999; Hantson et al. 2000).

De todas as características descritas, as que se associam a pior prognóstico são a rápida instalação da lesão renal aguda, o íleo intestinal com sequestração de fluidos, complicações pulmonares com necessidade de ventilação mecânica e coma.

Diagnóstico

Os testes colorimétricos são os mais amplamente usados em contexto de emergência. O diagnóstico da intoxicação por diquat é feito quando se obtém a cor verde ao adicionar ditionito de sódio e hidróxido de sódio a uma amostra de urina do doente em causa. Por analogia com o diagnóstico do paraquat, presume-se que quanto maior a intensidade da cor obtida, pior o prognóstico (Proudfoot et al. 1979; Hart et al. 1984). Os níveis do tóxico podem também ser determinados no sangue e urina através de métodos de espectrofotometria, cromatografia e radioimunoensaio (Levitt 1979). Segundo Proudfoot (1989), o aumento da sobrevivência do envenenamento depende simultaneamente de dois fatores: a concentração da substância no plasma e o tempo pós-ingestão. A probabilidade de sobrevida aumenta se a concentração plasmática não ultrapassar os valores de 2.0, 0.6, 0.3, 0.16 e 0.1 mg/L às 4, 6, 10, 16 e 24 h, respetivamente, após a ingestão (Proudfoot et al. 1979).

Tratamento

O tratamento da intoxicação por diquat é semelhante à intoxicação por paraquat e centra-se em três pontos essenciais: prevenção da absorção, rápida excreção do tóxico absorvido e modificação dos efeitos tecidulares.

i. Prevenção da absorção

Esta é sem dúvida a fase mais importante do tratamento. Deve ser feita imediatamente descontaminação da pele e mucosas, nomeadamente irrigação ocular com água abundante, remover todas as roupas e fazer lavagem corporal. A contaminação ocular deve ser avaliada e tratada por um oftalmologista. As lesões cutâneas ligeiras geralmente respondem apenas à descontaminação se não existir contacto prolongado com o agente, podendo contudo levar várias semanas a desaparecer. Lesões mais graves deverão ser avaliadas

pelo Dermatologista. Não foi demonstrada eficácia da lavagem gástrica devendo ser realizado apenas quando o doente se apresenta na primeira hora após ingestão. Lavagem gástrica mais tardia aumenta o risco de hemorragia ou mesmo perfuração devido ao traumatismo mecânico sobre tecidos já submetidos a traumatismo químico (Meredith e Vale 1987; Mizutani et al. 1992; Meredith e Vale 1995).

Os agentes adsorventes mais frequentemente utilizados são o carvão ativado, a terra de Fuller, bentonite e sulfato de magnésio. Há vários estudos no sentido de comparar a eficácia adsorvente dos vários compostos, contudo não mostraram diferenças significativas entre a utilização dos três compostos isoladamente. Parece haver no entanto um aumento significativo da sobrevivência (de 65-70% para 94%) (Graudreault et al. 1985) com a utilização concomitante de carvão ativado e do citrato de magnésio. O carvão ativado é igualmente eficaz, está mais amplamente disponível e tem a vantagem do menor risco de induzir fibrose pulmonar quando acidentalmente aspirado (Honore et al. 1994). Desta forma deverá ser feita lavagem gástrica abundante (3 a 5 L) se for na primeira hora após ingestão e se não se verificar a existência de lesões cáusticas graves do tubo digestivo, seguida da administração de carvão ativado (1 g/kg – máximo 50 g). Este conteúdo deve ser repetido de 3 em 3 ou de 4 em 4 horas durante as primeiras 48 h.

ii. Aumento da excreção do diquat absorvido

O valor clínico da eliminação ativa no tratamento da intoxicação por diquat não é consensual, apesar de habitualmente recomendada independentemente da técnica utilizada (hemodiálise, hemoperfusão, plasmaferese ou diurese forçada (Lheureux et al. 1995). A fluidoterapia endovenosa nas intoxicações (cloreto de sódio isotónico, lactato de Ringer e dextrose 5% em água) deve ser precoce uma vez que permite a correção da desidratação, acelera a excreção do tóxico, reduz a concentração tubular renal do mesmo e corrige a acidose metabólica. Contudo o balanço hídrico deve ser vigiado para evitar sobrecarga de volume, assim como pesquisar regularmente proteínas e células na urina como sinal de necrose tubular aguda iminente.

A diurese forçada é um método simples e de instituição imediata. É mais eficaz nas primei-

ras horas da intoxicação quando ainda não existe lesão renal aguda e a clearance do tóxico atinge os 200 mL/m³ (Hoffmann e Henningsen 1976). É essencial manter um débito urinário adequado, sendo que o valor alvo mínimo ronda uma diurese de 200 mL/h com balanço hídrico nulo ou positivo (Honore et al. 1994).

Se ocorrer falência renal os fluidos devem ser interrompidos e deve iniciar-se técnicas de substituição renal extracorpórea. A hemodiálise é eficaz quando as doses do tóxico são elevadas e quando a clearance se situa acima dos 70 mL/m³ (Ponce et al. 1986). Quando as doses são baixas, a hemoperfusão é 5 a 7 vezes mais eficaz do que a hemodiálise (Hoffmann e Henningsen 1976). O diquat, por analogia ao paraquat dada a semelhante estrutura, não é adequadamente dialisável devido às suas características: elevado volume de distribuição com maior percentagem intracelular, elevado peso molecular e a ligação às proteínas plasmáticas.

A hemoperfusão é um método capaz de extrair do sangue a maioria das substâncias tóxicas, excepto os metais pesados e monóxido de carbono. Nesta técnica é utilizado um filtro de carbono ou de poliestireno (resina), que substitui o habitual filtro de hemodiálise, onde é adsorvido o tóxico em circulação.

Apesar da concentração plasmática do diquat ser reduzida após hemodiálise ou hemoperfusão, a redistribuição a partir dos tecidos ou da absorção contínua a partir do trato gastrointestinal pode causar elevação dos níveis plasmáticos no período pós-dialítico. Por este motivo é mais adequado utilizar técnicas de substituição renal contínuas (Pond et al. 1987; Koo et al. 2002). A hemoperfusão é mais eficaz na clearance do diquat do que a hemodiálise e a sua utilização nas primeiras 12 horas de intoxicação pode reduzir a mortalidade (Okonek et al. 1976; Okonek et al. 1982; Lheureux et al. 1995). Um estudo de hemoperfusão com filtro de carbono num centro de intoxicações por pesticidas demonstrou 50 sobreviventes em 150 pacientes tratados com uma redução da concentração plasmática mais rápida nos sobreviventes (Hong et al. 2003). Os resultados favoráveis não são transversais a todos os estudos, contudo hemoperfusão ou hemodiálise prolongadas, com tratamento contínuo durante 2 a 3 semanas após a ingestão, estão associadas a bons resultados clínicos (Okonek et al. 1976; Okonek et al. 1982). Por este motivo e apesar

de existir controvérsia acerca da sua eficácia, na maior parte das vezes é iniciada hemodiálise ou hemoperfusão numa fase precoce após a admissão hospitalar. As complicações da hemoperfusão incluem a hemorragia relacionada com a utilização obrigatória de heparina, hipotensão, diminuição da hemoglobina e plaquetas também relacionada com a heparina não fraccionada e diminuição do cálcio sérico com necessidade de monitorização apertada e reposição.

A plasmaferese é apenas utilizada esporadicamente nestas situações, sendo a sua capacidade depurativa semelhante à da hemoperfusão. Não apresenta alguns dos inconvenientes da hemoperfusão como a destruição plaquetária, a necessidade de anticoagulação e a inutilização do filtro adsorvente pela formação de trombos. Poderá ter algum potencial antioxidante através do plasma fresco de substituição (Ponce et al. 1986).

iii. Modificação dos efeitos tecidulares

No diquat surgem frequentemente convulsões e comportamentos psicóticos que melhor se controlam com lorazepam. O controlo da dor deve ser feito com sulfato de morfina em administrações subcutâneas ou em perfusão contínua endovenosa, consoante a gravidade.

O paraquat e diquat produzem radicais livres de oxigénio lesivos para as células provocando peroxidação lipídica das membranas celulares. É a este nível que se centram as tentativas de minimizar a lesão celular. São vários os fármacos discutidos sobretudo em relação ao paraquat pelo maior número de casos estudados, nomeadamente a desferroxamina, N-acetilcisteína, vitamina E e ácido ascórbico, contudo nenhum deles tem eficácia comprovada sobretudo na intoxicação por diquat (Redetzki et al. 1980; Ponce et al. 1986; Honore et al. 1994; Lheureux et al. 1995).

Os casos de intoxicação grave devem ser admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos para uma monitorização adequada e realização, quando necessário, de procedimentos invasivos para monitorização e terapêutica precocemente.

Conclusões

O envenenamento com diquat é muito menos comum do que com o paraquat devido à sua menos frequente utilização. A dose letal é equivalente, contudo o diquat é considerado

menos tóxico por não causar fibrose pulmonar progressiva. Por outro lado, tem efeitos tóxicos sobre o SNC, causando parkinsonismo, convulsões ou mesmo coma. A via de absorção com maior significado é a gastrointestinal, sendo a o rim a principal via excretora. O tratamento centra-se na prevenção da absorção, aumento da excreção do tóxico e modificação dos efeitos tecidulares. A lavagem gástrica após a primeira hora de ingestão aumenta o risco de hemorragia e perfuração. É essencial uma adequada hidratação e diurese. As técnicas de substituição renal extracorpórea contínuas são uma terapêutica eficaz, sobretudo a hemoperfusão que pode reduzir a mortalidade se instituída nas primeiras 12 h.

Bibliografia

Ameno K., Fuke C., Shirakawa Y., Ogura S., Ameno S., Kiriu T., Kinoshita H., Ijiri I.. Different distribution of paraquat and diquat in human poisoning cases after ingestion of a combined herbicide. *Arch Toxicol.* 1994;68(2):134-7.

Bismuth C., Garnier R., Bans F.J., Muszynski J., Keyes C. Paraquat poisoning. An overview of the current status. *Drug Saf.* 1990;5(4):243-51.

Borm P.J., Van Vliet C. Susceptibility in Parkinson's disease. "Of mice and men". *Med Hypotheses.* 1988; 27(3):205-7.

Brooks A.I., Chadwick C.A., Gelbard H.A., Cory-Slechta D.A., Federoff H.J. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res.* 1999; 823:1-10.

Cant J.S., Lewis D.R. Ocular Damage due to paraquat and diquat. *Br Med J.* 1968; 2(599):224.

Charles J.M., Abou-Donia M.B., Menzel D.B. Absorption of paraquat and diquat from the airways of perfused rat lung. *Toxicology.* 1978;8:59-67.

Clark D.G., Hurst E.W. The toxicity of diquat. *Brit J Industr Med.* 1970 27, 51-55.

Czyzewska K., Knapowski J., Kontek M. Paraquat effect on the bioelectric parameters of the rabbit small intestine and its in penetra-

tion in vitro. *Acta Med Pol.* 1985;26:13-25.

Daniel J.W., Gage J.C. Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. *Brit J Indust Med.* 1966;23:131-6.

Fuke C., Ameno K., Ameno S., Kinoshita H., Ijiti I. Detection of two metabolites of diquat in urine and serum of poisoned patients after ingestion of a combined herbicide of paraquat and diquat. *Arch Toxicol.* 1996;70(8):504-7.

Gallagher E.P., Buetler T.M., Stapleton P.L., Wang C., Stabl D.L., Eaton D.L. The effects of diquat and ciprofibrate on mRNA expression and catalytic activities of hepatic xenobiotic metabolizing with exposure to pesticides, farming, well water and rural living. *Neurology.* 1995;50(5):1346-50.

Graudreault P., Friedman P.A., Lovejoy F. Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Ann Emerg Med.* 1985;14(2):123-5.

Hantson P., Wallemacq P., Mahien P. A case of fatal diquat poisoning: toxicokinetic data and autopsy findings. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):149-52.

Hargreave T.B., Gresham G.A., Karayannopoulos S. Paraquat poisoning. *Postgrad Med J.* 1969;45(527):633-5.

Hart T.B., Nevitt A., Whitehead A. A new statistical approach to prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet.* 1984;2:1222.

Hoffmann A., Henningsen B. Efficacy of gut lavage, hemodialysis and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch Toxicol.* 1976;36(1):43-51.

Hong S.Y., Yang J.O., Lee E.Y., Kim S.H. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health.* 2003; 19:17.

Honore P., Hantson P., Fauville J.P., Peeters A., Manieu P. Paraquat poisoning: State of the art. *Acta Clin Belg.* 1994;49:220-8.

Howd R. Diquat: Public Health Goals for Chemicals in Drinking Water. California Public Health Goal. 2000.

Im J.G., Lee K.S., Han M.C., Kim S.J., Kim I.O. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:697.

International Programme on chemical Safety (IPCS). Paraquat. INCHEM.org (online). [Consulta 20 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm>.

Jones G.M., Vale J.A. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):123-8.

Jovic-Stosic J., Babić G., Todorović V. Fatal diquat intoxication. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(6):477-481.

Koo J.R., Kim J.C., Yoon J.W., Kim G.H., Jeon R.W., Kim H.J., Chae D.W., Noh J.W. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:55.

Lam H.F., Azawa J., Gupta B.N, van Stee E.W. A comparison of the effects of paraquat and diquat on lung compliance, lung volume, and single-breath diffusing capacity in the rat. *Toxicology.* 1980;18:111-23.

Levitt T. Determination of paraquat in clinical practice using radioimmunoassay. *Proc Anal Div Chem Soc.* 1979;16:72.

Lheureux P., Leduc D., Vaubinst R., Askenasi R. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest.* 1995;107(1):285-9.

Mahien P., Bonduelle Y., Bernard A., De Cabooter A., Gala M., Hassoun A., Koenig J., Lauwerys R. Acute diquat intoxication. Interest of its repeated determination in urine and the evaluation of renal proximal tubule integrity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(1):11-20.

McCarthy L.G., Speth C.P. Diquat intoxication. *Ann Emerg Med.* 1983;12(60):394-6.

Meredith T., Vale J.A. Treatment of paraquat poisoning: gastrointestinal decontamination. In: Paraquat poisoning: Mechanisms, prevention, treatment, Bismuth C, Hall AH (Eds), Series: Drug and Chemical Toxicology, v10,

Marcel Decker, New York 1995. P.297.

Meredith T.J., Vale J.A. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption. *Hum Toxicol* 1987;6:49.

Mills I.H. Diquat: Disposition and metabolism in the rat. ICI study No. CTL/P/214. DPR Vol.226-018#043645.

Mizutani T., Yamashita M., Okubo N., Tanaka M., Naito H. Efficacy of whole bowel irrigation using solutions with or without adsorbent in the removal of paraquat in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1992;11:495.

Okonek S., Hofmann A., Henningsen B. Efficacy of gut lavage, hemodialysis, and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch Toxicol.* 1976;36-43.

Okonek S., Weilemann L.S., Majdandzic J., Setyadharma H., Reinecke H.J., Baldamus C.A., Lohmann J., Bonzel K.E., Thon T. Successful treatment of paraquat poisoning: activated charcoal per os and "continuous hemoperfusion". *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982;19:807.

Olson K.R. Paraquat and diquat. In: Olson K.R., Anderson I.B., Clark R.F., Benowitz N.L., Kearney T.E., Blanc P.D., Osterloh J.D. Poisoning and Drug Overdose, 2nd ed. Norwalk CT: Appelton and Lange, 1994, pp.245-6.

Parkinson C. The changing pattern of paraquat poisoning in man. *Histopathology.* 1980;4(2):171-83.

Ponce P., Lobos A., Bordalo J., Moreira J. Tratamento da intoxicação por paraquat: Plasmaferese vs hemodiálise. *Acta Med Port.* 1986;7(5-6):193-6.

Pond S.M., Johnston S.C., Schoof D.D., Hampson E.C., Bowles M., Wright D.M., Petrie J.J. Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25:305.

Powell D., Pond S.M., Allen T.B., Portale A.A. Hemoperfusion in a child who ingested diquat and died from pontine infarction and hemorrhage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1983;20(5):405-20.

- Proudfoot A.T., Stewart M.S., Levitt T., Widop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*. 1979;2:330-2.
- Redetzki H., Wood C., Grafton W. Vitamin E and paraquat poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1980;22(6):395-7.
- Reigart J.R., Robert J.R. Paraquat and diquat. In: Recognition and management of Pesticide Poisonings, 6th Ed. U.S. Environmental Protection Agency; 2013. EPA-735-R-98-003, pp 108-17.
- Rikans L.E., Cai Y. Diquat-induced oxidative damage in BCNU-pretreated hepatocytes of mature and old rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;118(2):263-70.
- Saeed S.A., Wilks M.F., Coupe M. Acute diquat poisoning with intracerebral bleeding. *Postgrad Med J*. 2001;77(907):329-32.
- Sandy M.S., Moldeus P., Ross D., Smith M.T. Cytotoxicity of the redox cycling compound diquat in isolated hepatocytes: involvement of hydrogen peroxide and transition metals. *Arch Biochem Biophys*. 1987;259(1):29-37.
- Schmidt D.M., Neale J., Olson K.R. Clinical course of a fatal ingestion of diquat. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(7):881-4.
- Schonborn H., Schuster H.P., Kossling F.K. Clinical and morphological findings in an acute oral intoxication with Diquat (Reglone). *Arch Toxikol*. 1971;27(3):204-16.
- Sechi G.P., Agnetti V., Piredda M., Canu M., Deserra F., Omar H.A., Rosati G. Acute and persistente Parkinsonism after use of diquat. *Neurology*. 1992;42:261-3.
- Senarathna L., Eddleston M., Wilk M.F., Woolen B.H., Tomenson J.A., Roberts D.M., Buckley N.A. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *Q J Med*. 2009;102:251-259.
- Smith L.L., Rose M.S. A comparison of the effects of paraquat and diquat on the water content of rat lung and the incorporation of thymidine into lung DNA. *Toxicology*. 1977;8(2):223-30.
- Stephens D.S., Walker D.H., Schaffner W., Kaplowitz L.G., Brashear H.R., Roberts R., Spickard W.A.Jr. Pseudodiphtheria: prominent pharyngeal membrane associated with fatal paraquat ingestion. *Ann Intern Arch Intern Med*. 1979;139:172.
- Stevens J.T., Summer D.D. Herbicides. In: Hayes W.J., Laws E.R., editors. *Handbook of Pesticide Toxicology. Classes of Pesticides*. San Diego. Academic Press; 1991. P.1343-45.
- Stevens Teare R.D. Poisoning by paraquat. *Med S Law*. 1976;16:9.
- Swan A.A. Exposure of spray operators to paraquat. *Br J Ind Med*. 1969;26:322.
- Swan A.A. Ocular damage due paraquat and diquat. *Br Med J*. 1968;2(605):624.
- Tominack T.L., Poud S.M. Herbicides. In: Goldfrank's *Toxicologic Emergencies*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2002. P.1393-410.
- Vale A. Bipiridyl herbicides: mechanisms of toxicity, features and management. *Clin Toxicol* 2005; 43:426-8.
- Valiante F., Farinati F., Dal Santo P., Germanà B., Di Mario F., Nacarato R. Upper gastrointestinal injury caused by diquat. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(2):204.
- Vanholder R., Colardyn F., De Reuck J., Praet M., Lameire N., Ringor S. Diquat intoxication: report of two cases and review of literature. *Am J Med*. 1981;70(6):1267-71.

REPORTE DE CASOS

Ingesta de cáusticos alcalinos: intoxicación frecuente y prevenible, con secuelas graves

Caustic alkali intake: Frequent and preventable poisoning with serious consequences

Docampo, Patricia Cynthia*; Méndez, Marta; Spera, Marina; Voitzuik, Ana; Greco, Vanina

Centro Nacional de Intoxicaciones – Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas Av. Marconi e Illía S/N°, El Palomar, Bs. As.
Tel.: 4654-6648 ó 0800-333-0160 / Fax: 4658-7777.

*cynthidocampo@hotmail.com

Recibido: 7 de diciembre de 2016

Aceptado: 27 de abril de 2017

Resumen. Las sustancias cáusticas son productos químicos capaces de provocar lesiones de diferente gravedad, según sea la concentración del producto, el tiempo de contacto y la vía de ingreso. La exposición es habitual por tratarse de productos utilizados en el hogar como destapacañerías y/o limpiahornos. Los cáusticos alcalinos producen necrosis por licuefacción de los tejidos. La ingesta causa edema, ulceraciones, sangrado, placas blanquecinas e intensa actividad fibroblástica con cicatrización en tres semanas. El esófago se afecta más que el estómago, en especial cuando se trata de productos sólidos o en escamas. La secuela observada es la estenosis esofágica, la cual puede requerir desde procedimientos de dilatación hasta cirugía de reemplazo, con alta morbilidad. El objetivo del trabajo es presentar tres casos clínicos y sus complicaciones a largo plazo; recordar el manejo inicial del paciente que ingiere cáusticos alcalinos, su seguimiento multidisciplinario y resaltar las medidas de prevención para evitar este tipo de accidentes graves.

Palabras claves: Cáusticos alcalinos, Hidróxido de sodio, Intoxicación con cáusticos alcalinos; Sustancias cáusticas

Summary. Caustic are chemical substances capable of causing different degree of lesions, according to the product concentration, the time and the route of contact. The usual exposure is because of their use as household products such as drain openers and oven cleaners. Caustic alkalis produce tissue liquefaction necrosis. Ingestion causes edema, ulceration, bleeding, whitish plaques and intense fibroblastic activity with healing in three weeks. The esophagus is more affected than the stomach, especially when solids are involved. The observed sequel is esophageal stricture, requiring treatments as dilation or replacement surgery, with high morbidity. The aim of the paper is to report three clinical cases and their long-term complications; review the initial management of patients who ingested caustic alkali, highlighting its multidisciplinary monitoring and prevention measures to avoid such serious accidents.

Key words: Caustic alkali, Sodium hydroxide, Caustic alkali poisoning; Caustic substances

Introducción

La población pediátrica es particularmente vulnerable respecto de las intoxicaciones accidentales. La mayor incidencia ocurre en niños entre los 12 meses y 3 años de vida, periodo que coincide con la etapa de la deambulación y curiosidad (McCrea y col. 1997; Wagener y col. 1985; Klasco 2016). La exposición a cáusticos es habitual por tratarse de productos utilizados en el hogar como destapacañerías y/o limpiahornos. Los álcalis producen necrosis por licuefacción de los tejidos (Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). Su ingesta genera edema,

ulceraciones, sangrado, placas blanquecinas e intensa actividad fibroblástica con cicatrización en tres semanas (Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). El esófago, habitualmente se afecta más que el estómago, en particular cuando se trata de productos sólidos o en escamas, generando a largo plazo secuelas como la estenosis esofágica que van a requerir desde procedimientos de dilatación esofágica con balón hasta cirugía de reemplazo esofágico, con alta morbilidad (Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). La intoxicación y/o exposición

a cáusticos en pediatría se presenta con frecuencia por la ingesta accidental del producto trasvasado en botellas de gaseosas.

En países como España y Francia el porcentaje de ingreso a los servicios de emergencia pediátrica por ingesta de sustancias cáusticas representa entre el 4,84% y 4,5%, del total de ingresados por accidentes (Casnovas y Arguellos 2009). En Estados Unidos se redujo en un 30% el número de ingestas de cáusticos y un 35% de la tasa de hospitalización; implementando la restricción en los permisos de fabricación y envasado de estos productos, así como el incremento de los cuidados por parte de los usuarios (Casnovas y Arguellos 2009).

Nuestro objetivo es dar a conocer tres casos clínicos, complicaciones a largo plazo y recordar el manejo inicial del paciente que ingiere cáusticos alcalinos. Su seguimiento multidisciplinario y resaltar las medidas de prevención a fin de evitar este tipo de accidentes.

Casos clínicos

Se describen 3 pacientes de entre 3 y 4 años de edad, derivados a nuestro hospital (Hospital Nacional "Prof. A. Posadas") de otros centros de salud, por antecedente de ingesta accidental de hidróxido de sodio (soda cáustica) en escamas y/o diluido en agua trasvasado a botellas de gaseosa. Todos ellos presentaron llanto inmediato, sialorrea, vómitos y lesiones en labios y mucosa oral. En los tres casos se solicitó radiografía toracoabdominal, video endoscopia digestiva alta (VEDA), esofagograma. Recibieron tratamiento con corticoides, antibióticos, analgésicos y protectores de la mucosa gástrica. Los pacientes presentaron compromiso esofágico en la VEDA, requiriendo dos de ellos sesiones de dilatación esofágica, mientras que el tercero evolucionó con tratamiento quirúrgico de reemplazo de esófago.

Caso 1: paciente de 3 años de edad, quien ingirió accidentalmente soda cáustica en escamas, trasvasado en una botella de gaseosa. Presentó llanto inmediato, labios y lengua roja y varios episodios de vómitos. Recibió tratamiento con corticoides, antibióticos, analgésicos. A los 10 y 36 días se realizó esofagograma mostrando enlentecimiento de 3 minutos en 1/3 inferior y de 5 minutos en 1/3 medio de esófago, respectivamente (Fotos 1 y 2). La VEDA de los 36 días, mostró estenosis esofágica que impedía la progresión del

instrumental, con mucosa friable, edematizada, hiperémica, con restos de fibrina. Requirió varias intervenciones con colocación de tutores para dilatación evolucionando con tratamiento quirúrgico de reemplazo de esófago

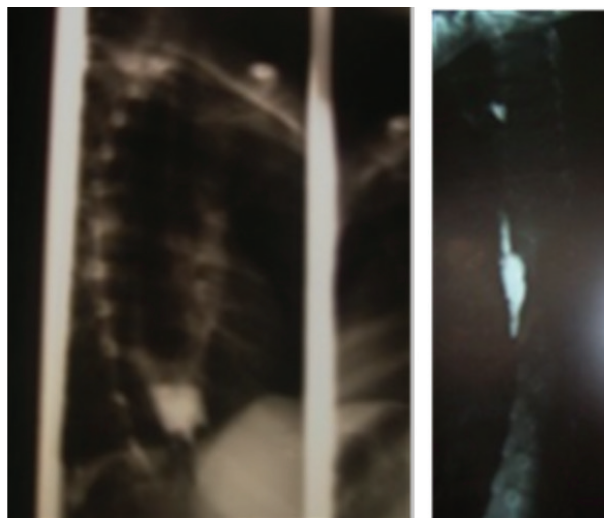


Foto 1 y 2. Esofagograma (10 días): enlentecimiento en 1/3 inferior de esófago de 3 min (foto 1, izquierda). Esofagograma (36 días): enlentecimiento de 5 min en 1/3 medio de esófago (foto 2, derecha).

Caso 2: paciente de 3 años, quien ingirió accidentalmente un destapacañerías. A los 30 minutos presentó vómitos. Se solicitó radiografía y tomografía abdominal, pH del producto y composición del mismo. Recibió tratamiento con corticoides, antibióticos, analgésicos. Fue dado de alta a las 48 horas sin tratamiento, evolucionando con disfagia para sólidos y consultando a nuestro hospital a la semana donde se realizaron esofagograma, VEDA y se programan sesiones de dilatación esofágica. La VEDA a los 7 días, informó: a 21 cm de arcada dentaria superior (ADS) disminución concéntrica de calibre con restos de fibrina infranqueable con endoscopio de 7 mm, pasando endoscopio de 5 mm. Esofagograma a los 10 días mostró estrechez en tercio inferior (Foto 3). Requirió varias sesiones de dilatación esofágica con buena evolución.

Caso 3: paciente de 4 años, que ingirió accidentalmente un "desengrasante alcalino" trasvasado en una botella de agua mineral. El niño presentó llanto inmediato y lesiones en lengua, mucosa y fauces (Foto 4). Se solicitó el producto original, cuya composición fue, hidróxido de sodio al 35%. Se realizó radiografía,

tomografía de abdomen y VEDA con compromiso de esófago, estómago y bulbo duodenal. La VEDA de las 12 horas de evolución mostró: esófago con úlceras con fondo blanco (GII), estómago extensas áreas de necrosis (GIII), duodeno eritema y restos de fibrina (Foto 5). Recibió corticoides (dexametasona), antibióticos, analgésicos (morfina) y omeprazol. El esofagograma realizado a los 14 días evidenció disminución del calibre en tercio superior y medio (Foto 6). Requirió varias intervenciones para dilatación esofágica, evolucionando con requerimiento de *stent* esofágico.



Foto 3. Esofagograma: estrechez en tercio inferior.

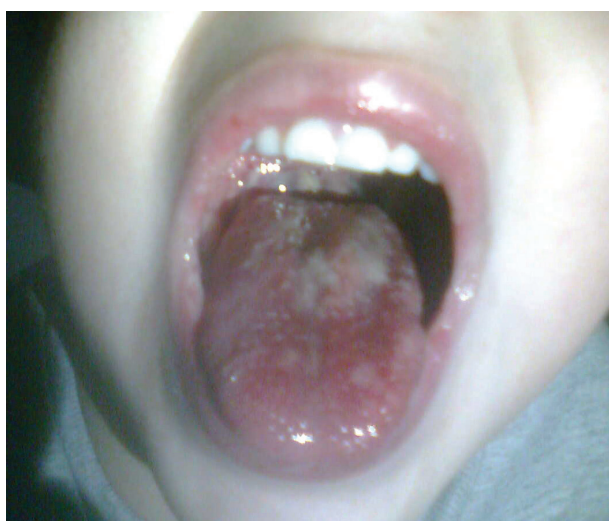


Foto 4. Edema, enanema, ulceraciones, placas blanquecinas en lengua, fauces y mucosa yugal.

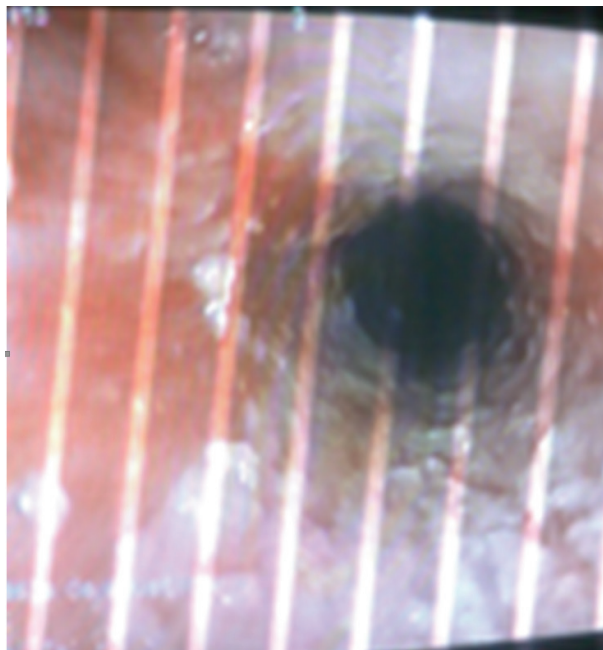


Foto 5. Video endoscopía digestiva alta (VEDA) (12 horas de evolución): esófago con úlceras con fondo blanco (GII), estómago extensas áreas de necrosis (GIII), duodeno eritema y restos de fibrina.

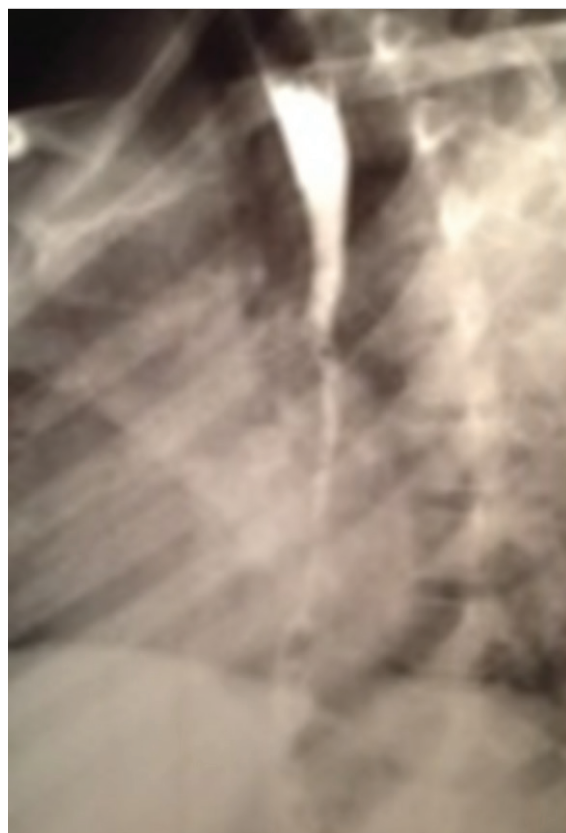


Foto 6. Esofagograma realizado a los 14 días: disminución del calibre en tercio superior y medio.

Discusión

La toxicidad de los cáusticos alcalinos se debe a la necrosis por licuefacción de los tejidos que destruye intensamente los mismos por su capacidad de penetración (Wagener y col 1985; Casanovas y Arguellos 2009). En la fase aguda se observa intenso edema de las mucosas involucradas y espasmo de la musculatura, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son disfagia, sialorrea y vómitos (Wagener y col. 1985; Casanovas y Arguellos 2009). En dicha fase pueden ocurrir complicaciones como perforación esofágica, shock hipovolémico o infección bacteriana (Wagener y col. 1985; McCrea y col. 1997; Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Casanovas y Arguellos 2009; Talamoni y col. 2014). El agente causal más frecuente es la soda caustica y/o hidróxido de sodio utilizado en productos de uso doméstico como destapacañerías y/o limpiahornos (Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). Es importante conocer la concentración y forma de presentación de estos productos para evaluar la agresividad de los mismos ante la consulta precoz. Los casos presentados corresponden a accidentes graves con importantes secuelas principalmente a nivel esofágico que de acuerdo a lo se describe en la bibliografía a pesar de la evaluación e intervención médica precoz, la progresión a secuelas irreversibles o fatales es frecuente (Casanovas y Arguellos 2009). Es por este motivo que las medidas de prevención de intoxicaciones con estos productos son el objetivo principal evitando que los niños tomen contacto con los ellos. En la actualidad observamos un aumento en la utilización de productos "suelos", los cuales al encontrarse en envases de gran tamaño, para ser manipulados con facilidad, son trasvasados a envases de gaseosas, sin rotulo ni resguardo de los niños, por lo que los accidentes son más frecuentes y más graves (Hollwarth 2013).

Es importante recordar, en el manejo inicial de estos pacientes, que están contraindicadas las medidas de descontaminación gastrointestinal como el vomito provocado y el lavado gástrico, los cuales lesionarían la mucosa al volver a pasar la sustancia caustica por zonas ya afectadas, agravando el cuadro (McCrea y col. 1997; Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). La administración de carbón activado, también es una contraindicación ya que al teñir la mu-

cosa de negro no permitiría evaluar el grado de lesión a través de la endoscopia (Leikin y Paloucek 1998; Curci 2005; Talamoni y col. 2014). El tratamiento consiste en dilataciones. En todos los casos el seguimiento de estos pacientes es multidisciplinario; se debe identificar el producto, su concentración, composición completa y en aquellos casos sin rotulo contar, al menos, con la información del pH. Se deben evaluar las posibilidades de requerimiento de procedimientos endoscópicos y/o quirúrgicos manteniendo el adecuado estado nutricional del niño en crecimiento.

Conclusión

Ante la sospecha de ingesta de un caustico alcalino, es importante no realizar medidas de descontaminación gastrointestinal que agravarían el cuadro. Es fundamental conocer la composición del producto y el pH para determinar la terapéutica a seguir. Es necesario advertir, asesorar e informar sobre la peligrosidad de trasvasar estos productos a envases de gaseosa, lo cual genera la curiosidad de los niños para su ingesta. Es importante en los controles de salud alertar a la familia sobre el riesgo de la intoxicación con estos productos y la forma de resguardo adecuado de los mismos.

Bibliografía

Casanovas A., Arguellos M. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN). Asociación Española de Pediatría (AEP). Ingesta de cáusticos. 2009;(14):121-130.

Curci O. Cáusticos en Toxicología. Buenos Aires. La Prensa Médica Argentina. 2005:293-297.

Haddad L., Shannon M. Caustics. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 3rd Edition W.B. Saunders Company. 1998:817-820.

Flomenbaum N., Hoffman R., Nelson L., Howland M., Goldfrank L., Lewin N. Caustics. En: Goldfrank's. Manual of Toxicologic Emergencies Eighth edition. New York: Mc Graw Hill Medical; 2007. p. 1405-1416.

Hollwarth M.E. Prevention of unintentional in-

juries: a global role for paediatricians. *Pediatrics*. 2013(132);4-7.

Klasco R.K. Caustics. POISINDEX® System (Ed). Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters; 2010.

Leikin J.B., Paloucek F.P. Poisoning and Toxicology Compendium. Ohio, Lexi- Comp Inc, 1998:740-741.

McCrea S., Bates N., Tempowski J. Alkalis. *Pediatric Toxicology Handbook of poisoning*

in children. Macmillan Reference Lta, London. 1997:57-62.

Talamoni M. Cáusticos. En Talamoni M., Crapanzano G., Greco V. Guía de diagnóstico y tratamiento en Toxicología. Eudeba, 1° Edición. Buenos Aires, 2014: 81-90.

Wagener M., Guastavino E., Eugeni R. Varela A., Arusa O. Ingesta de cáusticos en la infancia. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 1985;83;150-155.

IMÁGENES EN TOXICOLOGÍA

Olindias sambaquiensis en la costa Atlántica Argentina

Olindias sambaquiensis on the Atlantic coast of Argentina

González, Claudia Analía; Bertrand, Roxana Andrea

Unidad de Toxicología y Farmacovigilancia. Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca
gonzalezca68@hotmail.com

Los cnidarios constituyen el grupo zoológico al que pertenecen los corales, las medusas, las fisalias y las anémonas; animales que tienen una morfología externa bastante diferente y que poseen en partes de sus cuerpos, células con un aparato inoculador de veneno (cnidocitos) de características urticantes que es motivo del nombre del grupo (del griego *cnide*: ortiga). La estructura que les permite inocular veneno se llama nematocisto, producido por el aparato de Golgi de los cnidocitos y tiene como finalidad la defensa y/o la paralización de las presas. La activación de los nematocistos puede darse por diversos factores como presión o cambios de osmolaridad. Al activarse, los nematocistos se evaginan como un dedo de guante y pueden penetrar el tegumento de las presas o agresores, inoculándoles el veneno, compuesto mayormente por citolisinas y neurotoxinas, variando el tipo y la proporción de estas para cada cnidario.

Una de las posibles formas de clasificar a los cnidarios es como dos subfilos, el subfilo Medusozoa (Hydrozoa, Scyphozoa y Cubozoa) y el subfilo Anthozoa (las formas polipoides, anémonas y corales). Los que mayor importancia médica revisten en Argentina son los medusozoos, en donde encontramos a las medusas y las fisalias. Por la posición latitudinal de nuestro país, el contacto con medusas y fisalias no es tan frecuente como en zonas más septentrionales y relacionadas con aguas más cálidas. Sin embargo, a pesar de esto hay especies de Medusozoa que pueden generar accidentes en nuestras costas. La medusa que mayor cantidad de accidentes provoca en nuestras costas es *Olindias sambaquiensis* y en segundo lugar *Lyriope tetraphylla*, en ambos casos Hydrozoa (Mianzan y col. 2005).

Olindias sambaquiensis (Subclase Limnomedusae, Familia Olindiasidae), fue descrita por Müller (1861) (Mianzan y Guerrero 2000). En Argentina es una hidromedusa endémica que está distribuida en la latitud Sur desde el pa-

ralelo 23° hasta el 42° del suroeste del océano Atlántico. Se la encuentra en un poco más de 300 kilómetros de costa que une las playas de Necochea con Pehuén-Có. En los balnearios de Monte Hermoso es donde se observa más frecuentemente y es responsable de accidentes. Posee campanas de alrededor de 10 cm de diámetro y a simple vista se la reconoce por una marca similar a una cruz, de color rojizo. Las lesiones se producen por las descargas de los nematocistos, frecuentemente al intentar remover de la piel los delgados y adherentes tentáculos generando las típicas lesiones irritantes, urticantes, eritematosas – edematosas, mayormente en miembros. La terapéutica principal para evitar las lesiones se debe dirigir a la inactivación de los nematocistos que aún no se hayan disparado. En experiencias con nematocistos de *Olindias sambaquiensis* se ha demostrado que el vinagre (ácido acético al 4-5%) es efectivo en la inhibición del disparo de los nematocistos (Mianzan y col. 2001) lo que también se ha observado clínicamente (Mosovich y Young 2012). Inactivando los nematocistos de esa manera, es posible retirar los tentáculos sin riesgo que se disparen los nematocistos contenidos en ellos. El nematocisto más común (70%) en *Olindias sambaquiensis* es el tipo microbásico p-mastigoforo. Este tipo de nematocisto presente en varias medusas como las cubomedusas como *Chironex fleckerii* ("box jellyfish") y *Carukia barnesi* ("irukandji"), las de mayor importancia médica en el mundo, comunes en el Indopacífico, y cuyos nematocistos pueden inactivarse con vinagre (Mianzan y col. 2001). Sin embargo el vinagre podría activar a los nematocistos de otros cnidarios, como por ejemplo en el caso de las fisalias o de las scifomedusas *Chrysaora* y *Pelagia*. Por ese motivo, el tratamiento para la inactivación de los tentáculos adheridos, debe realizarse en base a los datos disponibles para cada tipo de ac-

cidente. En Argentina, en base a los datos experimentales y clínicos, el vinagre serviría para la inactivación de los nematocistos de *Olindias sambaquiensis*. Las imágenes muestran la forma medusoide (ejemplares adultos) de *Olindias sambaquiensis* (Figura 1 a). Las figuras 1 b, c y d muestran las típicas lesiones en forma de “latigazo” producidas por el

contacto de los tentáculos de esta medusa y la activación y disparo de los nematocistos. Este patrón de lesiones es bien diferenciable del patrón puntiforme producido por *Liriope tetraphylla*, otra hidromedusa que en los últimos años está superando a otras especies en accidentes en el litoral Atlántico (Mianzan y col. 2000).

Figura 1. Ejemplar adulto de *Olindias sambaquiensis* (a); lesiones típicas en forma de “latigazo” (b), (c) y (d).



Nota: el aporte fotográfico para esta publicación fue cedido por el Museo de Ciencias Naturales “Vicente Di Martino” de la localidad de Monte Hermoso.

Bibliografía citada

Mianzan H., Sorrain D., Burnett J.W., Lutz L.L. Mucocutaneous junctional and flexural paresthesias caused by the holoplanktonic trachymedusa *Liriope tetraphylla*. *Dermatology*. 2000;201(1):46-8.

Mianzan H.W., Fenner P.J., Cornelius P.F., Ramírez F.C. Vinegar as a disarming agent to prevent further discharge of the nematocysts of the stinging hydromedusa *Olindias sambaquiensis*. *Cutis*. 2001;68:45-8.

Mianzan H.W., Ramírez F.C., Chiaverano L., Costello J. ¿Un Mar de Gelatina? *Ciencia Hoy*. 2005;15(86):83-89,.

Mianzan H.W.; Guerrero R.A. Environmental patterns and biomass distribution of gelatinous macrozooplankton. Three study cases in the South-western Atlantic Ocean. *Scientia Marina*. 2000;64 (Supl.1):215-224.

Mosovich J.H., Young P. Picadura de medusa *Olindias sambaquiensis*, análisis de 49 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 2012;72:380-388.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) es el órgano oficial de difusión científica de la Asociación Toxicológica Argentina. Integra, desde el año 2007, el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas y se puede acceder a sus artículos a texto completo a través de SciELO Argentina.

Acta Toxicológica Argentina tiene por objetivo la publicación de trabajos relacionados con las diferentes áreas de la Toxicología, en formato de artículos originales, reportes de casos, comunicaciones breves, actualizaciones o revisiones, artículos de divulgación, notas técnicas, imágenes, resúmenes de tesis, cartas al editor y noticias.

Los artículos originales son trabajos de investigación completos y deben presentarse respetando las siguientes secciones: Introducción; Materiales y métodos; Resultados y Discusión (que pueden integrar una sección conjunta).

Los reportes de casos son descripciones de casos clínicos que por sus características signifiquen un aporte importante a la Toxicología.

Las comunicaciones breves son trabajos de menor extensión pero con connotación toxicológica novedosa y que signifiquen un aporte al campo toxicológico.

Las revisiones o actualizaciones comprenden trabajos en los cuales se ha realizado una amplia y completa revisión de un tema importante y/o de gran interés actual en los diferentes campos de la toxicología.

Los artículos de divulgación y artículos especiales son comentarios de diversos temas de interés toxicológico.

Las notas técnicas son descripciones breves de técnicas analíticas o dispositivos nuevos avalados por trabajos experimentales concluyentes.

Las imágenes en Toxicología pueden corresponder a imágenes relacionadas con la toxicología, desde lo artístico a los aspectos biológicos: plantas tóxicas, hongos tóxicos, animales venenosos, animales ponzoñosos, floraciones algales, químicos, alteraciones ambientales, casos clínicos, diagnóstico por imágenes (radiografía, electrocardiogramas, ecografías, angiografía, tomografía, resonancia magnética, microscopía óptica o electrónica, etc.).

El objetivo de la Sección Imágenes en Toxicología es la publicación de imágenes originales

(1-2 figuras de alta calidad) o clásicas interesantes o hallazgos inusuales que faciliten el diagnóstico clínico, de laboratorio o eco-epidemiológico de causas con origen toxicológico. Las imágenes pueden no ser excepcionales, pero sí ilustrativas.

El título debe ser corto y descriptivo. Si la imagen es una imagen clínica, el texto debería ser una descripción de la presentación del paciente seguida por puntos relevantes explicativos y el diagnóstico final. Las imágenes deberían incluir una leyenda descriptiva. Si la imagen corresponde a otros puntos de la toxicología, se debe incluir una breve descripción del contexto de la misma en el texto.

Por favor, utilice flechas o signos para identificar los puntos de interés en la imagen. En los casos clínicos remueva cualquier información de identificación del paciente.

El máximo de palabras recomendado es: resumen 200, texto 1000 y no más de 12 referencias.

Se aceptará un máximo de 3 autores por imagen.

En caso que la imagen no sea original, debe acompañarse de la autorización del propietario o de quien posea los derechos de la misma, lo que debe estar indicado en la nota que se presente al Comité Editorial de Acta Toxicológica Argentina.

Los resúmenes de tesis: son resúmenes ampliados que describen tesis de Maestría o Doctorales aprobadas. Estas deben incluir copia de la aprobación de la tesis con la declaración jurada del autor y su director. El texto no debe superar las 1000 palabras.

Acta Toxicológica Argentina (en adelante *Acta*), publicará contribuciones en español, portugués y/o inglés. Todas serán evaluadas por al menos dos revisores; la selección de los mismos será atributo exclusivo de los editores. Este proceso determinará que el mencionado Comité opte por rechazar, aceptar con cambios o aceptar para su publicación el trabajo sometido a su consideración. La identidad de autores y revisores se mantendrá en forma confidencial.

Envío de manuscritos

El envío de manuscritos se realizará a través del Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) del Centro Argentino de Infor-

mación Científica y Tecnológica (CAICYT). En la página web del PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> se encuentran las instrucciones para los autores.

Gratuidad de las publicaciones

El envío, revisión, edición y publicación de cualquier tipo de material técnico científico o de divulgación aceptado por Acta Toxicológica Argentina es totalmente gratuito para los autores, no debiendo estos abonar ningún tipo de costo para su publicación ni para ninguna de las etapas previas.

Derechos de autor

Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de autor y garantizan a la revista el derecho de ser la primera publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho sobre sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, [HYPERLINK "http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/"](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/) Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Derechos de publicación

Los autores retienen los derechos de publicación. Acta Toxicológica Argentina es una publicación de acceso abierto y posee una Licencia Pública de Creative Commons (CC-BY-NC). Los autores conservan los derechos de publicación y garantizan a la revista el derecho de ser el primer sitio de publicación del trabajo. Los autores retienen el derecho para publicar sus trabajos bajo las normas de la licencia CC de tipo BY-NC, [HYPERLINK "http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/"](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/ar/) Licencia Pública de Creative Commons que permite compartir el trabajo reconociendo su publicación inicial en esta revista, pudiendo los autores disponer del trabajo para el fin que consideren, con la sola excepción de su reproducción con fines comerciales, de acuerdo a este tipo de licencia de CC.

Aspectos generales en la preparación del manuscrito para artículo original

Los manuscritos deberán redactarse con procesador de texto (Microsoft Word versión 2003 o superior), a doble espacio (incluso los resúmenes, referencias y tablas) con un tamaño mínimo de letra Arial en 12 puntos. Las páginas deberán numerarse desde la portada. Las letras en negrita o itálica se usarán sólo cuando corresponda.

En la primera página se indicará: título del trabajo, nombres y apellidos completos de todos los autores; lugar de trabajo (nombre de la institución y dirección postal); de haber autores con distintos lugares de trabajo se colocarán superíndices numéricos -no encerrados entre paréntesis- junto a los nombres, de manera de identificar a cada autor con su respectivo lugar de trabajo; fax y/o correo electrónico del autor responsable de la correspondencia (que se indicará con un asterisco en posición de superíndice ubicado junto al nombre).

En la segunda página se incluirá el título en inglés y el resumen en el idioma del artículo y en inglés, seguido cada uno de ellos de una lista de cuatro palabras clave, en el idioma correspondiente. Si el trabajo estuviese escrito en inglés, deberá tener un resumen en español. Las palabras clave iniciarán con mayúscula e irán separadas por punto y coma.

Introducción. Incluirá antecedentes actualizados acerca del tema en cuestión y los objetivos del trabajo definidos con claridad.

Materiales y métodos. Contendrá la descripción de los métodos, aparatos, reactivos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente para permitir la reproducción de los experimentos.

Consideraciones éticas. En todos los estudios clínicos se deberá especificar el nombre del Comité de Ética e Investigación que aprobó el estudio y que se contó con el consentimiento escrito de los pacientes. En todos los estudios con organismos no humanos, se deberán especificar los lineamientos éticos con respecto al manejo de los mismos durante la realización del trabajo.

Análisis estadístico. Se deberán informar las pruebas estadísticas con detalle suficiente como para que los datos puedan ser verificados por otros investigadores y fundamentar el empleo de cada una de ellas. Si se utilizó un

programa estadístico para procesar los datos, éste deberá ser mencionado en esta sección.

Resultados. Se presentarán a través de una de las siguientes formas: en el texto, o mediante tabla/s y/o figura/s. Se evitarán repeticiones y se destacarán sólo los datos importantes. Se dejará para la sección Discusión la interpretación más extensa.

Las **tablas** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos, con las leyendas y/o aclaraciones que correspondan al pie. Las llamadas para las aclaraciones al pie se harán empleando números arábigos entre paréntesis y superíndice. Sólo los bordes externos de la primera y la última fila y la separación entre los títulos de las columnas y los datos se marcarán con línea continua. No se marcarán los bordes de las columnas. Asegúrese que cada tabla sea citada en el texto. Las **figuras** se presentarán en hoja aparte, numeradas consecutivamente con números arábigos. Los dibujos deberán estar en condiciones que aseguren una adecuada reproducción. Los gráficos de barras, tortas o estadísticas deberán tener formato GIF. Los números, letras y signos tendrán dimensiones adecuadas para ser legibles cuando se hagan las reducciones necesarias. Las referencias de los símbolos utilizados en las figuras deberán ser incluidas en el texto de la leyenda.

Las **fotografías** deberán ser realizadas en blanco y negro, con buen contraste, en papel brillante y con una calidad suficiente (mínimo 300 dpi) para asegurar una buena reproducción. Los dibujos originales o las fotografías tendrán al dorso los nombres de los autores y el número de orden escritos con lápiz.

Las fotos para la versión electrónica deberán ser realizadas en el formato JPEG o GIF, con alta resolución. Tanto las figuras como las fotografías deberán ser legibles. El tamaño mínimo será media carta, es decir, 21 x 15 cm, a 300 dpi. En todos los casos se deberá indicar la magnificación utilizada (barra o aumento).

Los epígrafes de las figuras se presentarán exclusivamente en una hoja aparte, ordenadas numéricamente y deberán expresar específicamente lo que se muestra en la figura.

Abreviaturas. Se utilizarán únicamente abreviaturas normalizadas. Se evitarán las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Unidades de medida. Las medidas de longi-

tud, talla, peso y volumen se deberán expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales.

Las temperaturas se facilitarán en grados Celsius y las presiones arteriales en milímetros de mercurio.

Todos los valores de parámetros hematológicos y bioquímicos se presentarán en unidades del sistema métrico decimal, de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, los editores podrán solicitar que, antes de publicar el artículo, los autores añadan unidades alternativas o distintas de las del SI.

Nomenclatura. En el caso de sustancias químicas se tomará como referencia prioritaria a las normas de la IUPAC. Los organismos se denominarán conforme a las normas internacionales, indicando sin abreviaturas el género y la especie en itálica.

Discusión. Se hará énfasis sobre los aspectos del estudio más importantes y novedosos y se interpretarán los datos experimentales en relación con lo ya publicado. Se indicarán las conclusiones a las que se arribó, evitando la reiteración de datos y conceptos ya vertidos en secciones anteriores.

Agradecimientos. Deberán presentarse en letra Arial con un tamaño de 10 puntos y en un sólo párrafo.

Bibliografía. Las citas bibliográficas se señalarán en el texto mediante el apellido del/los autor/es (hasta dos autores) y el año de publicación todo entre paréntesis, separados por punto y coma en el caso de más de una cita, empezando por la cita más antigua a la más actual. En el caso de más de dos autores se señalará el apellido del primer autor seguido de y col. y el año de la publicación.

Ejemplos:

“La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)”.

“El consenso general es que sería deseable que la ingesta total de cafeína durante el embarazo no supere los 300 mg/día (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser y Allen 2002; Nawrot y col. 2003)”.

Las referencias bibliográficas completas se incluirán al final del manuscrito bajo el título de Bibliografía Citada, en orden alfabético, con el

nombre de todos los autores en cada caso.

Ejemplos:

1. **Artículo estándar en publicación periódica**
Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287.
2. **Libros y monografías**
Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A.. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
3. **Capítulo de libro**
Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B., Kinzler K.W., editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
4. **Material electrónico**
 - a. Artículo en publicación periódica en internet
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [en línea]. 2002 Jun. [consulta 12 de Agosto 2002];102(6):[1 p.].

Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

B. Página en internet

Cancer-Pain.org [en línea]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado al 16 de Mayo de 2002; consulta 9 de Julio de 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

c. Parte de una página de internet

American Medical Association [en línea]. Chicago: The Association; c1995-2002 [actualizado al 23 de Agosto de 2001; consulta 12 de Agosto de 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Para la correcta citación de posibles referencias bibliográficas que pudiesen no citarse en este instructivo, consultar el estilo propuesto por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

INSTRUCTIONS TO CONTRIBUTORS

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) is the official publication for scientific promotion of the *Asociación Toxicológica Argentina*. It is a member of the *Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas* (Basic Core of Argentinean Scientific Journals) since 2007. Full articles can be accessed through SciELO Argentina electronic library.

The goal of *Acta Toxicológica Argentina* is to publish articles concerning all areas of Toxicology, including original articles, case reports, short communications, revisions, popularization of science articles, technical notes, images, thesis summaries, letters to the editor and relevant news.

Original articles must detail complete research and should be organized into the following sections: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion (the last two can be combined into one section).

Case reports include description of clinical case studies which represent a contribution to the field of Toxicology.

Short communications are brief, concise articles that contribute to the respective area of Toxicology.

Revisions or updates comprise studies where an extensive revision of a topic of current importance and/or interest has been carried out.

Articles concerned with popular science and special articles can comment on a broad range of toxicological topics.

Technical notes should briefly describe new devices or analytical techniques validated by conclusive experimental studies.

Images in Toxicology may be images related with Toxicology from the artistic to the biological and medical aspects: toxic plants, toxic fungi, venomous animals, poisonous animals, algal bloom, chemicals, environmental ecotoxicological alterations, clinic cases, diagnostic images (radiograph, electrocardiogram, echography, angiography, tomography, magnetic resonance Image, optic or electron microscopy, etc).

The objective of the Section of Images in Toxicology is the publication of original images (1-2 high quality figures) of classic, interesting or unusual findings that facilitate the clinical, laboratorial or eco-epidemiological diagnosis of toxicological origin.

Such images should be not necessarily exceptional, but illustrative.

The title should be short and descriptive. If the image is a clinic image, text should be a description of the patient presentation, followed by relevant explicative points and the final diagnosis. Images should include a descriptive legend. If the image is of other fields of the toxicology, a brief description of the context should be included in the text.

Please use labels and arrows to identify points of interest on the image. In clinical cases remove any identifying patient information.

Maximum word guidance: abstract 200 words, text 1000 words. The number of references should not be over 12.

No more than three authors may be listed.

If the image is not original, the authorization of the author or whom poses the copyright must be added in the presentation letter to be presented to the Editorial Committee of *Acta Toxicológica Argentina*.

Thesis summaries are sufficiently detailed abstracts of approved doctoral or magisterial thesis. They must include a copy of acceptance and a sworn statement by the author and director, and should not exceed 1,000 words.

Articles can be submitted to *Acta Toxicológica Argentina* (henceforth *Acta*) in Spanish, Portuguese or English. All submissions will be evaluated by at least two independent reviewers, selected by the editors. The Editorial board will base its decision to reject, accept with changes or accept for publication the submitted article on these reviews. The identity of authors and reviewers will not be disclosed throughout this process.

Submission of manuscripts

Submission of manuscripts will be made through the Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas (PPCT) of the Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT). Instructions for authors will be found at the *Acta-PPCT-CAICYT* web page <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata>

Free publishing costs

The submission, reviewing, editing and publishing of any kind of scientific or technical material or of any disclosure material accepted by

Acta Toxicological Argentina is totally free for authors, not having to pay any cost for its publication or for any of the previous stages.

Copyright

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain copyright on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the rights of their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (always recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of its reproduction for commercial purposes, according to this kind of CC license.

Publishing rights

Acta Toxicológica Argentina is an open access journal and has a Creative Commons Public License (CC-BY-NC). Authors retain the license of their article and the publication rights on their work; nevertheless, they guarantee the journal the right to be the first in its publication. Authors retain the license and rights to their work under the guidelines of the license CC BY-NC, Creative Commons Public License. They can freely share their work (recognizing its initial publication in this journal) with the sole exception of reproduction of the work published for commercial purposes, according to this kind of CC license.

General guidelines in the preparation of manuscripts for original articles

Articles must be written using a word processor (Microsoft Word 2003 or higher) with double-spacing throughout (including abstract, references and tables), and a minimum letter size of Arial 12. Manuscripts must contain page numbers on each page from the first page. The use of bold and italic letters must be limited to the bare minimum necessary.

First page should contain the article title, full name and affiliations of all authors, workplace (name of institution and postal address; if it differs between authors, numerical superscripts, not in parentheses, next to each author should be used to identify it); fax and/or e-mail address of the corresponding author (signaled by

a subscript asterisk next to the name).

Second page must include an English title and the abstract, both in the language of submission and in English, each followed by four key words in the corresponding language. If the article is written in English, then the abstract in Spanish must be provided. Keywords must be headed by capital letters and separated by semicolons.

Introduction. It should include updated background references and clearly stated study goals.

Materials and methods. This section should describe the methods, devices, reagents and procedures used, sufficiently detailed to enable the experiments to be reproduced.

Ethical considerations. All clinical studies must specify the name of the Ethics and Research Committee responsible for the approval of the study, as well as the patients' written consent. Studies involving non human experimental subjects must give assurance that ethical guidelines for the protection of animal handling and welfare were followed.

Statistical analysis. The statistical tests employed should be properly explained and justified to allow verification by other researchers. If statistical software was used to process data, it should be mentioned.

Results can be showed through one of the following formats: text, tables or figures. Authors should avoid repetition, and only the relevant data should be presented. An extensive interpretation of the results should be left for the Discussion section.

Tables must be typed in separate pages and numbered consecutively with Arabic numerals in order of appearance in the text. Legends or explanations should be included as footnotes. Marks for footnotes must be superscript Arabic numerals in parentheses. Continuous lines may be only used for the outer borders of the first and last row and to separate columns and data titles, not for outer borders of columns. Please make sure that each table is cited in the text.

Figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and presented in separate pages. Drawings must be of good enough quality to ensure adequate reproduction. Bar, pie or statistical charts must be prepared in

GIF format. Numbers, letters and signs within figures must be of the appropriate size to be legible when the final sizing takes place. All signs used must have a reference in the figure caption.

Black-and-white only **photographs** should have proper contrast and a minimum resolution of 300 dpi. Submit all original drawings and photographs in glossy paper with the authors' name and figure number written in pencil in the back. For the electronic submission, photographs should be in high resolution JPEG or GIF formats. Both figures and photographs must be clearly legible. The minimum size for figures is half-letter paper size (21 x 15 cm) at 300 dpi. Magnification must be indicated whether by a scale bar or the magnification number.

Present figure captions in a separate page, accordingly numbered. Only the elements visible in the corresponding figure must be included in the caption.

Abbreviations. Authors should only use conventional abbreviations, avoiding their use in the title and abstract. When an abbreviation is first introduced in the text it must be preceded by the full term, except in the case of unit measures.

Unit measures. Length, size, weight and volume measures should be expressed according to the metric system (meter, kilogram, liter or their decimal multiples). Temperatures will be provided in degrees Celsius; blood pressure in millimeters of mercury.

All hematological and biochemical parameters should follow the metric system, according to the International System of Units (SI). However, editors could require that alternate units be provided before publication.

Nomenclature. For chemicals, authors should primarily adhere to IUPAC norms. Designate organism names according to international norms by stating the unabbreviated genus and species in italic.

Discussion. Emphasis should be placed on the most relevant and novel aspects of the study. Interpret experimental data in terms of previous published findings. Include conclusions without repeating data and concepts stated elsewhere.

Acknowledgements. Limit to a single paragraph, using Arial 10 lettering.

References. Citations in the text consist of the authors' last name (up to two authors) and the year of publication in parentheses. In the case of more than one citation, list them from the

oldest to the newest and separate citations by semicolons. For more than two authors, only cite the first author's last name followed by *et al.* and the year of publication.

Examples:

"Caffeine (1,3,7-trimethylxanthine) is the psychoactive substance with the largest consumption worldwide (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)".

"During pregnancy the total consumption of caffeine should not exceed 300 mg/day (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser and Allen 2002; Nawrot *et al.* 2003)".

Full references must be listed alphabetically at the end of the manuscript under the subheading References.

Examples:

1. **Standard article in periodical publications**

Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-7.

2. **Books and monographs**

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.

3. **Book chapters**

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B., Kinzler K.W., editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. P. 93-113.

4. **Electronic material**

a. Article published in an online journal
Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [on line]. 2002 Jun. [accessed August 12, 2002];102(6):[1 p.]. Available at: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

B. Website

Cancer-Pain.org [online]. New York: Association of Cancer On line Resources, Inc.; c2000-01[updated May 16, 2002; accessed July 9, 2002]. Available at: <http://www.cancer-pain.org/>.

c. Partial website

American Medical Association [online]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated August 23, 2001; accessed August 12, 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

For correct citation please refer to the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” proposed by the International Committee of Medical Journals Directors, available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Acta Toxicológica Argentina (Acta Toxicol. Argent.) (ISSN 0327-9286) é o órgão oficial de difusão científica da Associação Toxicológica Argentina. Engloba o Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas, tem acesso a artigos e textos completos através da SciELO Argentina. **Acta Toxicológica Argentina** tem como objetivo a publicação de trabalhos relacionados com diferentes áreas da Toxicologia, em artigos originais, relatos de casos, comunicações breves, atualizações ou revisões, artigos de divulgação, resumos da tese, imagens, notas técnicas, cartas ao editor e notícias.

Os artigos originais são trabalhos de pesquisa completos e devem ser apresentados respeitando as seguintes seções: Introdução; Materiais e métodos; Resultados e Discussão (que podem integrar uma seção anexa).

Os relatos de casos são descrições de casos clínicos que tenham em suas características um significado ou aporte importante à Toxicologia.

As comunicações curtas são trabalhos de menor extensão, mas com conotação toxicológica inovadora e que aporte ao campo toxicológico.

Resumos de tese: Resumos ampliados que descrevem teses de Mestrado e Doutorado aprovadas. Estas devem incluir cópia da aprovação da tese com a declaração juramentada do autor e seu orientador. O texto não deve superar 1000 palavras.

As revisões ou atualizações compreendem trabalhos nos quais se tenha realizado uma ampla e completa revisão de um tema importante e/ou de grande interesse atual nos diferentes campos da toxicologia.

Os artigos de divulgação e artigos especiais são comentários de diversos temas de interesse toxicológico.

Imagens em Toxicologia podem corresponder a imagens relacionadas com a toxicologia, desde o artístico aos aspectos biológicos: plantas tóxicas, fungos tóxicos, animais venenosos, animais peçonhentos, florações de algas, químicos, alterações ambientais, casos clínicos, diagnóstico por imagens (radiografia, eletrocardiogramas, ecografias, angiografia, tomografia, ressonância magnética, microscopia óptica ou eletrônica, etc.).

O objetivo da Sessão Imagens em Toxicologia é a publicação de imagens originais (1-2 figuras de alta qualidade) ou clássicas interessantes

ou achados pouco usuais que facilitem o diagnóstico clínico, laboratorial ou eco epidemiológico de causas com origem toxicológica.

As imagens não devem ser excepcionais, mas sim ilustrativas.

O título deve ser curto e descritivo. Se a imagem é uma imagem clínica, o texto deveria ser uma descrição da apresentação do paciente seguida por pontos relevantes explicativos e o diagnóstico final. As imagens deveriam incluir uma legenda descritiva. Se a imagem corresponde a outros pontos de toxicologia, se deve incluir uma breve descrição do contexto da mesma no texto.

Por favor, utilize flechas ou símbolos para identificar os pontos de interesse na imagem. Nos casos clínicos remova qualquer informação de identificação do paciente.

O máximo de palavras recomendado é: Resumo 200, Texto 1000 e não mais de 12 referências.

Não deve haver mais de três (3) autores.

No caso que a imagem não seja original, deve ser acompanhada de autorização do proprietário ou de quem possua os direitos da mesma, o que deve estar indicado na nota que apresentada ao Comitê Editorial da Acta Toxicológica Argentina.

As notas técnicas são descrições breves de técnicas analíticas ou dispositivos novos ou apoiados por trabalhos experimentais conclusivos.

Acta Toxicológica Argentina (em adiante **Acta**) publicará contribuições em espanhol, português e/ou inglês. Todas serão avaliadas por pelo menos dois revisores; a seleção dos mesmos será atributo exclusivo dos editores. Este processo determinará que o mencionado Comitê opte por rejeitar, aceitar com alterações ou aceitar para publicação o trabalho submetido à sua consideração. A identidade dos autores e revisores será mantida de forma confidencial.

Envio de trabalhos

O envio de manuscritos será realizado através do Portal de Publicações Científicas e Técnicas (PPCT) do Centro Argentino de Informação Científica e Tecnológica (CAICYT). Na página web do PPCT-CAICYT <http://ppct.caicyt.gov.ar/index.php/ata> estão apresentadas as instruções para autores.

Custos de publicação gratuitos

O envio, revisão, edição e publicação de qualquer tipo de material de divulgação científica ou técnica aceita pela Acta Toxicológica Argentina é livre para os autores, não ter que pagar qualquer custo para publicação ou qualquer das fases anteriores.

Direitos autorais

Acta Toxicológica Argentina é uma open access publicação com uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Autores mantêm seus direitos autorais e garantir a o revista o direito de ser a primeira em publicação da obra. Autores mantêm os direitos a seu trabalho sob as regras da licença CC BY-NC, Licença Pública Creative Commons para a partilha de trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista. Os autores são livres para usar a obra para qualquer fim, menos comercial, de acordo com este tipo de licença CC.

Os direitos de publicação

Acta Toxicológica Argentina é uma open access publicação com uma Licença Pública Creative Commons (CC-BY-NC). Autores mantêm seus direitos de publicação e licença e garantir a o revista o direito de ser a primeira em publicação da obra. Autores mantêm os direitos a seu trabalho sob as regras da licença CC BY-NC, Licença Pública Creative Commons para a partilha de trabalho, reconhecendo sua publicação inicial nesta revista. Os autores são livres para usar a obra para qualquer fim, menos comercial, de acordo com este tipo de licença CC.

Aspectos gerais na preparação do trabalho como artigo original

Os trabalhos devem ser digitados em processador de texto (Microsoft Word versão 2003 ou superior), **com espaço duplo** (inclusive resumos, referências e tabelas) com tamanho mínimo de letra Arial 12. As páginas deverão ser numeradas desde a capa. As letras em **negrito** ou **itálico** serão usadas somente quando responder.

Na primeira página deverá estar indicado: título do trabalho, nomes e sobrenomes completos de todos os autores; lugar de trabalho (nome da instituição e endereço postal), se houver autores com distintos lugares de trabalho, deverão ser colocados superíndices numéricos, não entre parênteses, junto aos nomes, para identificar cada autor com seu respectivo lugar

de trabalho; fax e/ou correio eletrônico do autor responsável correspondente (que será indicado com um asterisco na posição de super-índice localizado junto ao nome).

Na segunda página será incluído título em inglês e o resumo no idioma do artigo e em inglês, seguido cada um deles de uma lista de quatro palavras-chave, no idioma correspondente. Se o trabalho estiver escrito em inglês, deverá apresentar um resumo em espanhol. As palavras-chave devem começar com letra maiúscula e estar separadas por ponto-e-vírgula.

Introdução. Deve incluir antecedentes atualizados sobre o tema em questão e objetivos do trabalho definidos com clareza.

Materiais e métodos. Deverá conter a descrição dos métodos, equipamentos, reativos e procedimentos utilizados, com detalhes suficientes para permitir a repetição dos experimentos.

Considerações éticas. Em todos os estudos clínicos deverá estar especificado o nome do Comitê de Ética e Investigação que aprovou o estudo e que foi realizado com o consentimento escrito dos pacientes. Em todos os estudos com organismos não humanos, devem estar especificadas as linhas éticas com respeito ao manejo dos mesmos durante a realização do trabalho.

Análises estatísticas. Devem ser informadas as provas estatísticas com detalhe suficiente para que os dados possam ser revisados por outros pesquisadores descrevendo detalhes de cada uma delas. Se for utilizado um programa estatístico para processar os dados, este deverá ser mencionado nesta seção.

Resultados. Deverão ser apresentados através de **uma** das seguintes formas: no texto, ou através de tabelas e/ou figura/s. Deverão ser evitadas repetições e serão destacados somente dados importantes. Deverá ser deixada para a seção Discussão a interpretação mais extensa.

As **tabelas** deverão ser apresentadas em folha à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos, com as aclarações correspondentes. Os avisos para esclarecimentos de rodapé deverão ser realizados empregando números arábicos entre parênteses e super-índice. Somente as bordas externas da primeira e última linhas e a separação entre os títulos das colunas e os dados deverão ser marcados com linha contínua. Não marcar as bordas das colunas. Assegurar-se de que cada tabela seja citada no texto.

As **figuras** deverão ser apresentadas em folhas à parte, numeradas consecutivamente com números arábicos. Os desenhos deverão estar em condições que assegurem uma adequada repetição. Os gráficos de barras, tortas ou estatísticas deverão estar no formato GIF. Os números, letras e sinais deverão ter dimensões adequadas para serem legíveis quando forem impressas. As referências dos símbolos utilizados nas figuras deverão ser incluídas no texto da legenda.

As **fotografias** deverão ser feitas em branco e preto, com contraste, em papel brilhante e com qualidade suficiente (mínimo 300 dpi) para assegurar uma boa reprodução. Nos desenhos originais ou fotografias deverão constar, no verso, os nomes dos autores e número de ordem escritos com lápis.

As fotos para versão eletrônica deverão ser realizadas em formato JPEG ou TIFF, com alta resolução. Tanto as figuras quanto as fotografias deverão ser legíveis. O tamanho mínimo deverá ser de média carta, ou seja, 21 x 15 cm, a 300 dpi. Em todos os casos deverá estar indicado o aumento (barra o aumento).

As epígrafes das figuras deverão ser apresentadas exclusivamente em folha à parte, ordenadas e numeradas, e deverão expressar especificamente o que mostra a figura.

Abreviaturas. Serão utilizadas unicamente abreviaturas normalizadas. Deverão ser evitadas as abreviaturas no título e no resumo. Quando no texto se empregar pela primeira vez uma abreviatura, esta deverá ir precedida do termo completo, com exceção se tratar-se de uma unidade de medida comum.

Unidades de medida. As medidas de longitude, tamanho, peso e volume deverão ser expressas em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas serão expressas em graus Celsius e as pressões arteriais em milímetros de mercúrio. Todos os valores de parâmetros hematológicos e bioquímicos deverão ser apresentados em unidades do sistema métrico decimal, de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI). Não obstante, os editores poderão solicitar que, antes de publicar o artigo, os autores agreguem unidades alternativas ou diferentes das do SI.

Nomenclatura. No caso de substâncias químicas será tomada como referência prioritária as normas da IUPAC. Os organismos serão denominados conforme as normas internacionais, indicando sem abreviaturas o gênero e a

espécie em itálico.

Discussão. Terá ênfase sobre os aspectos mais importantes e inovadores do estudo, e serão interpretados dados experimentais em relação com o que já foi publicado. Serão indicadas as conclusões, evitando reiterar dados e conceitos já citados em seções anteriores.

Agradecimentos. Deverão ser apresentados em letra Arial, tamanho 10 e em um parágrafo.

Bibliografia. As citações bibliográficas deverão estar indicadas no texto por meio do sobrenome

de/os autor/es (até dois autores) e o ano de publicação, tudo entre parênteses, separados por ponto-e-vírgula, e no caso de mais de uma citação, deve-se começar pela mais antiga à mais atual. No caso de mais de dois autores, serão indicados o sobrenome do primeiro autor seguido de *et al.* e o ano da publicação.

Exemplos:

“A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é uma substância psicoativa mais consumida no mundo (Concon 1988; Lewin 1998; Nehlig 1999)”.

“Em um consenso geral, seria desejável que a ingestão total de cafeína durante a gravidez supere 300 mg/dia (Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 2001; Kaiser e Allen 2002; Nawrot *et al.* 2003)”.

As referências bibliográficas completas serão incluídas ao final do trabalho, abaixo do título da Bibliografia Citada, em ordem alfabética, com o nome de todos os autores em cada caso.

Exemplos:

1. Artigo padrão em publicação periódica

Halpern S.D., Ubel P.A., Caplan A.L. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284-287.

2. Livros e monografias

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A.. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.

3. Capítulo de livro

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Vogelstein B., Kinzler K.W., editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw- Hill; 2002. p. 93-113.

4. Material eletrônico

a. Artigo em publicação periódica em internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [on-line]. 2002 Jun. [consulta 12 de Agosto 2002];102(6):[1 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article.

b. Página de internet

Cancer-Pain.org [en línea]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizado em 16 de Maio de 2002; consulta 9 de Julho de 2002]. Disponível em: [http:// www.cancer-pain.org/](http://www.cancer-pain.org/).

c. Parte de uma página de internet

American Medical Association [on-line]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizado em 23 de Agosto de 2001; consulta 12 de Agosto de 2002]. AMA Office of Group Practice Liaison. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Para a correta citação de possíveis referências bibliográficas que puderam não estar citadas neste documento, consultar o estilo proposto pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas em “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.