O efeito aditivo de barbitúricos num caso de envenenamento fatal

B. Miguel[1], C. Fuentes[1], F. Farias[1], R. Couceiro[1], IM. Costa[2],

[1]BSc in Forensic and Criminal Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health and Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 ·
[2]Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

Poster baseado no artigo **Takei, S. (2023). "Case report: Fatal poisoning caused by additive effects of two barbiturates",** doi.org/10.3389/fphar.2023.1196565

INTRODUÇÃO

Um indivíduo de 30 anos, com tendências de abuso de substâncias, é encontrado morto após ingerir múltiplas substâncias psicotrópicas.

Apesar de estarem presentes no organismo, pentobarbital, fenobarbital, duloxetina, acetaminofeno e tramadol, determinou-se que maioritariamente o pentobarbital e o fenobarbital contribuíram para a morte por asfixia do indivíduo.

Takei, S. (2023)

O QUE SÃO BARBITÚRICOS

Tratam-se de substâncias sintéticas utilizadas como fármacos para insónias, ansiedade, epilepsia e sedação. Atuam nos recetores de ácido gama aminobutírico tipo A (GABA A), deprimindo o sistema nervoso central (SNC).

O uso abusivo destes fármacos resulta dos padrões de uso não terapêutico, que incluem:

- O uso recreativo, devido a efeitos secundários como desinibição comportamental e euforia;

- Automedicação, tipicamente para tratar insónias ou ansiedade;

- Desvios da prescrição, como a decisão autónoma de aumentar a dose para reaver efeitos perdidos pela tolerância.

FARMACOCINÉTICA

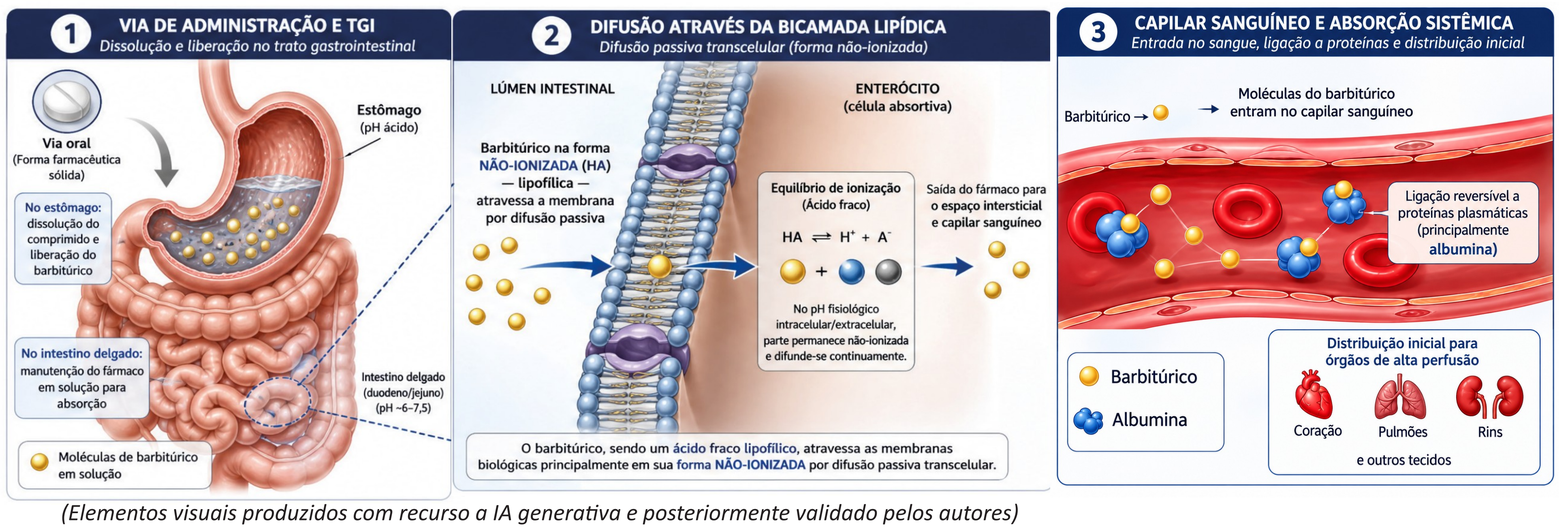
Pentobarbital vs. Fenobarbital

Via de administração e absorção:
Via oral / Ingestão em grande quantidade.
Fase de absorção: As concentrações elevadas encontradas no sangue da veia porta e os resíduos significativos no conteúdo gástrico (0,54 g de pentobarbital e 1,38 g de fenobarbital) levam-nos a deduzir que o paciente faleceu enquanto os fármacos ainda estavam sendo absorvidos.

Distribuição:
Ambos os fármacos atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica.
Volumes de distribuição: 0,5-1,0 L/kg (pentobarbital) e 0,5-0,6 L/kg (fenobarbital), utilizados para calcular a dose total ingerida (>0,89 g e >2,14 g).

Metabolismo e Meia-vida:
Diferença na meia-vida (t1/2):
Pentobarbital: Ação curta (15-48h).
Fenobarbital: Ação prolongada (80-120h).

BARBITÚRICO AÇÃO RÁPIDA
BARBITÚRICO AÇÃO LENTA
↓
POTENCIALIZAÇÃO ADITIVA NOS RECETORES GABA A
↓
DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA LETAL



(Elementos visuais produzidos com recurso a IA generativa e posteriormente validado pelos autores)



FARMACODINÂMICA

Os barbitúricos ligam-se ao recetor GABA-A, nas subunidades β, num local distinto do GABA endógeno, e das benzodiazepinas.

Ao se ligarem ao GABA-A, potenciam a ação inibitória GABAérgica e prolongam a duração de abertura do canal iónico de cloro. Há, então, maior entrada de ião cloreto e, consequentemente, uma hiperpolarização neuronal.

Em elevadas concentrações, os barbitúricos ativam os canais de cloro modulando o GABA-A diretamente, sem a presença do GABA endógeno. Tal característica confere aos barbitúricos uma maior toxicidade em sobredosagem, uma vez que não há efeito teto.

Efeito anticonvulsivante
Alguns barbitúricos, como o fenobarbital, também apresentam efeito anticonvulsivante, sendo utilizados no tratamento da epilepsia.

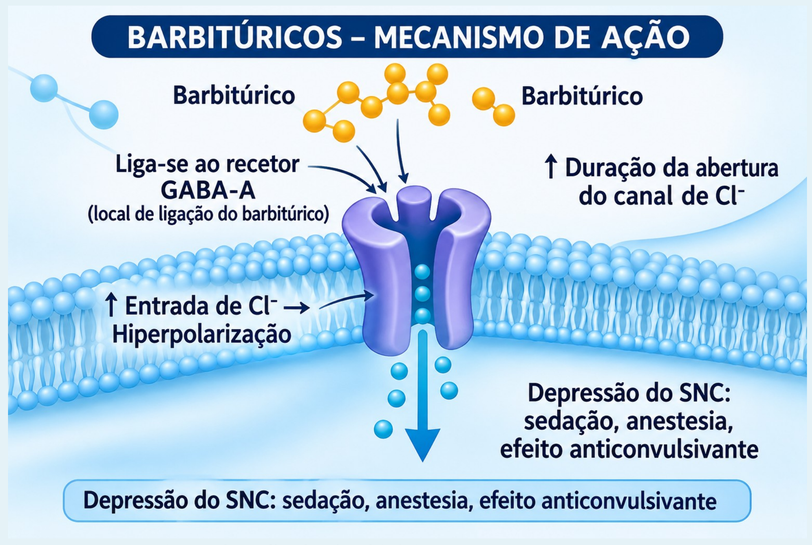


Figura 1 - Mecanismo de ação dos barbitúrcos. (Adaptado de https://pharmacyfreak.com/mechanism-of-action-of-barbiturates/)

(Elementos visuais produzidos com recurso a IA generativa e posteriormente validado pelos autores)

EXPLICAÇÃO FARMACOLÓGICA DO CASO

Em doses elevadas, os barbitúricos, podem causar depressão respiratória severa, resultando em morte por asfixia.

As concentrações em que se encontravam apontam para que estes sejam os principais responsáveis pela morte do indivíduo.
A deteção de congestão e edema pulmonar durante a autópsia corroboram esta hipótese, dado que são consequências frequentes da morte por asfixia.

Comparativamente às outras substâncias, o pentobarbital e o fenobarbital encontravam-se em maior quantidade no estômago, o que indica que, no momento da morte, estavam na fase de absorção. (0,54 g de pentobarbital e 1,38 g de fenobarbital).

Foram estimadas doses ingeridas de 0,89 g de pentobarbital (abaixo da dose letal mínima de 1 g) e 2,14 g de fenobarbital (10x a dose terapêutica usual de até 0,4 g). Contudo, ambos são barbitúricos: a ausência de um efeito teto permite a prolongação dos efeitos mesmo após a saturação do GABA endógeno. Adicionalmente, o indivíduo sofria de problemas hepáticos, o que aumenta a probabilidade de toxicidade.

CONCLUSÃO

Como demonstra o caso, a administração combinada de barbitúricos, mesmo que em doses terapêuticas, pode ser letal. A depressão do SNC causada pela atuação dos barbitúricos nos recetores GABA A é potenciada pelo efeito aditivo ao combinar duas substâncias e pode resultar em depressão respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

EUDA. (2024). *Barbiturates drug profile | the European Union Drugs Agency (EUDA)*. https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_en

Lewis, C. B., & Adams, N. (2021, 9 de Maio). *Phenobarbital*. StatPearls Publishing. PubMed. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/

Orbán, P. T. (1976). Barbiturate abuse. *Journal of Medical Ethics*, *2*(2), 63–67. PubMed Central. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/940139/

Prathyusha, V. S. C., Mishra, A., Vijay Thul, A., Rawat, G., Singh, H., Mishra, P., Kumar, R., Kumar, S., & Yash Srivastav. (2026). From therapeutic sedation to investigative intervention: An integrative review of the neuropharmacology, pharmacokinetics, toxicological risks, ethical constraints, and forensic reliability of barbiturate-based narco test protocols. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, *04*(02), 205–229. https://doi.org/10.5281/zenodo.18856728

Rajput, H. S. (2025, 15 de Novembro). *Mechanism of action of barbiturates*. Pharmacy Freak. https://pharmacyfreak.com/mechanism-of-action-of-barbiturates/

Suddock, J. T., & Cain, M. D. (2018, 15 de Novembro). *Barbiturate toxicity*. Nih.Gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499875/

Turunc, E. (2023). Barbiturates and their uses, risk factors and side effects. *Journal of Perioperative Medicine*, *6*(4), 1–2. https://doi.org/10.35248/2684-1290.23.6.180

Zhu, S., Sridhar, A., Teng, J., Howard, R. J., Lindahl, E., & Hibbs, R. E. (2022). Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. *Nature Communications*, *13*(1), 4582. https://doi.org/10.1038/s41467-022-32313-4