

Hemoperfusão com carvão activado na intoxicação grave por carbamazepina

Maria José Cálix¹, Márcia Gonçalves¹, José Manuel Castro², Ana Ventura³, Marta Vila Real¹, António Vilarinho¹

RESUMO

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de uma adolescente admitida no Serviço de Urgência por alterações neurológicas de início agudo e progressivas, existindo na residência um familiar medicado com um antiepiléptico. A avaliação inicial revelou sonolência, discurso adequado, disartria, nistagmo, dismetria bilateral e ataxia da marcha.

Foi efectuado doseamento sérico de carbamazepina, que revelou valores muito elevados, confirmando intoxicação aguda por este fármaco. Não houve resposta à administração com carvão activado por via gastrointestinal, havendo mesmo agravamento do estado de consciência. Por esta razão, iniciou hemoperfusão com carvão activado, com recuperação completa do quadro neurológico ao fim de três horas de tratamento.

Conclusão: Os autores sublinham as dificuldades na abordagem de intoxicações graves provocadas por fármacos com forte ligação às proteínas, realçando a eficácia da hemoperfusão com carvão activado.

Palavras-chave: Carbamazepina, intoxicação, sobredosagem, antiepilépticos, hemoperfusão, carvão activado, alteração do estado de consciência.

Nascer e Crescer 2011; 20(1): 23-25

INTRODUÇÃO

A alteração do estado de consciência representa um desafio de diagnóstico, nomeadamente na adolescência pelas especificidades deste grupo etário. Ao clínico cabe a difícil tarefa de questionar, colocar diagnósticos diferenciais, pedir os exames complementares necessários ao esclarecimento do quadro e, finalmente, obter um diagnóstico que permita uma intervenção atempada, diminuindo a morbidade e mortalidade destes episódios.

A intoxicação accidental ou intencional por carbamazepina (CBZ) tem-se tornado cada vez mais frequente em todos os grupos etários^(1,2), sendo actualmente o segundo antiepiléptico responsável por intoxicações, a seguir ao valproato⁽²⁾. A *American Association of Poison Control Centers* refere um total de exposições à CBZ de 2352 casos em 2007, sendo que destes 44% ocorreram

em indivíduos com idades inferiores a 19 anos⁽³⁾. Em Portugal, não existe actualmente um registo nacional de intoxicações, sendo que os únicos dados disponíveis provêm dos registos do Centro de Informação Antivenenos (CIAV). São, portanto, dados relativos a consultas telefónicas provenientes de todo o país, abrangendo o pré-hospitalar e hospitalar. Segundo os registos do CIAV referentes ao ano de 1999, os medicamentos que actuam no Sistema Nervoso Central encontram-se no topo da lista representando 46,6% de um total de 9469 intoxicações medicamentosas notificadas. Os antiepilépticos foram responsáveis por 255 notificações (5,1%) das quais 110 devidas a intoxicação por carbamazepina⁽⁴⁾. Não existem, contudo, dados relativos à intoxicação em idade pediátrica.

Os sinais da intoxicação aguda por CBZ surgem geralmente quando as concentrações séricas excedem o intervalo de referência⁽¹⁾ e incluem alterações respiratórias, gastrointestinais e sobretudo neurológicas^(1,5), sendo destas as mais frequentes a síndrome cerebelosa e a alteração da vigília ou consciência, desde simples sonolência até coma⁽⁶⁾. No que se refere às alterações cardiovasculares, estas raramente ocorrem em crianças sem patologia cardíaca prévia. A hiponatremia pode ocorrer nas intoxicações agudas; contudo, está geralmente associada ao tratamento crónico. Os efeitos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia e anemia aplásica), surgem apenas com a administração crónica⁽¹⁾.

O tratamento consiste na lavagem gástrica e na administração de carvão activado e, nos casos graves, na hemoperfusão com carvão activado. A hemodiálise é ineficaz, pela forte ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, e a diurese forçada não está indicada.

Os autores descrevem um caso de uma adolescente admitida no Serviço de Urgência por intoxicação por CBZ, focando o modo de apresentação clínica e o tratamento.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 15 anos de idade, com história de dificuldades na aprendizagem, sem outros antecedentes patológicos relevantes, admitida no Serviço de Urgência por quadro de cefaleias com cerca de cinco horas de evolução, acompanhada de sonolência, desequilíbrio e alteração da articulação verbal. Questionadas relativamente à eventual ingestão de fármacos, referiram, a própria e a mãe, a ingestão de 50 mg de diclofenac e 500 mg de paracetamol por dor abdominal e cefaleias, negando a ingestão de outros fármacos, drogas de abuso, álcool ou outras substâncias.

¹ Serviço de Pediatria

² Serviço de Neurologia

³ Serviço de Nefrologia – CH Vila Nova de Gaia / Espinho

Na admissão hospitalar, apresentava razoável estado geral embora sonolenta, com Glasgow de 14, FC de 87 bpm, TA de 131/77mmHg, FR de 14cpm, Saturação de O₂ de 99% (com FiO₂ 21%), temperatura axilar 36,7°C e glicemia capilar de 119 mg/dl. Ao exame neurológico mostrava-se sonolenta, com discurso coerente, disartria, nistagmo no olhar neutro e em todas as direcções do olhar e síndrome cerebeloso estático e cinético bilateral de predomínio esquerdo com ataxia da marcha.

Foram realizados: tomografia axial computadorizada cranio-encefálica: normal; hemograma, gasimetria, ionograma, função renal e hepática: sem alterações; pesquisa de drogas de abuso na urina: negativa para benzodiazepinas, cocaína, anfetaminas, tetra-hidrocanabinol, opiáceos, barbitúricos, metadona e antidepressivos tricíclicos. Perante o quadro neurológico foi questionada novamente quanto à existência de outros fármacos no domicílio, ao que a mãe informou do uso pelo avô de medicação antiepiléptica cujo nome desconhecia.

Face a estes dados, foi colocada a hipótese de intoxicação aguda por antiepiléptico e o doseamento sérico de CBZ revelou níveis de 26,99 µg/ml (níveis de referência: 4 a 12 µg/ml).

Fez lavagem gástrica e administração de carvão activado por sonda nasogástrica, sob monitorização cardio-respiratória contínua e vigilância neurológica. Verificou-se agravamento clínico progressivo, com depressão do estado de consciência (Escala de Glasgow de 8) e midríase pupilar reactiva, mantendo-se em respiração espontânea e com estabilidade cardiocirculatória. Repetiu doseamento sérico da CBZ nove horas após admissão, que era de 45,67 µg/ml.

Devido ao agravamento do quadro clínico e laboratorial foi decidido iniciar hemoperfusão com carvão activado, com reversão clínica completa após três horas de tratamento.

DISCUSSÃO

Em quadros de alteração do estado de consciência e quando a história clínica não é orientadora para o diagnóstico etiológico, importa excluir diferentes entidades patológicas, incluindo as intoxicações por fármacos.

A intoxicação aguda por CBZ apresenta diversas manifestações clínicas que se correlacionam com os níveis plasmáticos⁽⁷⁾. Devido à lenta absorção do fármaco pela sua ligação às proteínas plasmáticas, valores inicialmente baixos, traduzidos por disfunção vestibulo-cerebelosa, com disartria, nistagmo e ataxia, podem evoluir para quadros neurológicos graves, com crises epilépticas, coma e depressão respiratória que, se não forem tomadas as medidas adequadas, poderão ser fatais.

O mecanismo terapêutico da CBZ, bem como o seu efeito tóxico cardiovascular e neurológico, devem-se ao efeito bloqueador dos canais de sódio pré-sinápticos dependentes de voltagem e também a efeitos anticolinérgicos⁽¹⁾.

O tratamento da intoxicação aguda por CBZ consiste na lavagem gástrica seguida da administração de carvão activado em múltiplas doses, cada 4h, até à resolução do quadro – diálise gastrointestinal⁽¹⁾. O carvão activado liga-se à CBZ presente no lúmen intestinal, impedindo a sua absorção primária, e promove a sua eliminação, interrompendo a circulação entero-hepática e

aumentando a excreção biliar^(1,2,8,9). A eficácia deste método diminui significativamente quando iniciado mais de uma hora após a ingestão do fármaco^(1,2). Perante esta situação há necessidade de um tratamento dialítico, a hemoperfusão com carvão activado, claramente indicado em intoxicações graves por fármacos com forte ligação às proteínas, como os barbitúricos, digitálicos, metotrexato, acetaminofeno entre outros, na presença de hipomotilidade gastrointestinal^(1,2,5,6,8,10). Este procedimento consiste na passagem do sangue circulante do doente através de uma substância adsorvente com carvão activado que, por sua vez, compete com as proteínas plasmáticas pela CBZ, removendo as toxinas^(1,2,11). Assim, a hemoperfusão com carvão está indicada em situações em que a hipomotilidade gastrointestinal ou ileum está presente, tornando o uso de carvão activado ineficaz, em situações de agravamento do estado clínico do doente apesar da administração entérica de carvão activado, e perante uma intoxicação grave ameaçadora de vida com coma, crises epilépticas, arritmias ou depressão respiratória⁽¹⁾. Este método, apesar de invasivo, necessitando de um acesso vascular e monitorização, é extremamente eficaz, como verificado no caso descrito; só estando disponível, contudo, em centros especializados.

Perante uma encefalopatia aguda, particularmente na adolescência, deve ser sempre excluída uma intoxicação aguda (avaliando se acidental ou não), mantendo-se um elevado nível de suspeição, mesmo que a pesquisa inicial se revele negativa.

EFFICACY OF HEMOPERFUSION WITH ACTIVATED CHARCOAL IN THE TREATMENT OF SEVERE POISONING BY CARBAMAZEPINE

ABSTRACT

Case report: The authors present a case of a teenage girl admitted to the emergency room with a sudden progressive neurologic disorder. A family member was on antiepileptic drug treatment. The initial assessment revealed a drowsy adolescent with appropriate speech, though dysarthric, presenting nystagmus and bilateral dysmetria and gait ataxia.

Serum assay was performed and revealed high levels of carbamazepine thus confirming acute poisoning with this drug. Activated charcoal therapy was done with no response, even with deterioration of the level of consciousness. Hemoperfusion with activated charcoal was then performed with complete neurological recovery within three hours.

Conclusion: The authors underline the difficulties in dealing with severe cases of poisoning caused by drugs with high protein binding and emphasize the effectiveness of hemoperfusion with activated charcoal.

Keywords: Carbamazepine, poisoning, overdose, antiepileptic drugs, hemoperfusion, activated charcoal, disturbed level of consciousness.

BIBLIOGRAFIA

1. Waseem M, Gernsheimer JR. Carbamazepine toxicity. Disponível em: emedicine.medscape.com 2009. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1011240> [23.05.2010]
2. Askenazi DJ, Goldstein SL, Chang I-F, Elenberg E, Feig DI. Management of a severe carbamazepine overdose using albumin-enhanced continuous venovenous hemodialysis. *Pediatrics* 2004; 113:406-9.
3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena JR LR, Green JL, Rummack BH, Stuart HE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clinical Toxicology* 2008; 46:927-1057.
4. Ferreira A, Borges A, Rangel R, Monsanto P, Dias MJ, Carvalho M. Avaliação das intoxicações medicamentosas em Portugal. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa* 2008; 5:94-110.
5. Chan K-M, Aguanno JJ, Jansen R, Dletzler DN. Charcoal hemoperfusion for treatment of carbamazepine poisoning. *Clin Chem* 1981; 27:1300-2.
6. Fleischman A, Chiang VW. Carbamazepine overdose recognized by a tricyclic antidepressant assay. *Pediatrics* 2001; 107:176-7.
7. Sanjurjo-Golpe E, Nogué-Xarau S. Intoxicaciones por fármacos antiepilépticos. *Jano* 2006; 1592: 33-6.
8. Sethna M, Solomon G, Cedarbaum J, Kutt H. Successful treatment of massive carbamazepine overdose. *Epilepsia* 1989; 30:71-3.
9. Deshpande G, Meert KL, Valentini RP. Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:775-7.
10. Fernandes ICOF, Terra CM, Fernandes JC, Martins FRP, Bouso A, Ejzenberg B, et al. Intoxicação acidental por carbamazepina - Relato de um caso. *Pediatria* 1995; 17:155-8.
11. Cameron RJ, Hungerford P, Dawson AH. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:507-12.

CORRESPONDÊNCIA

Maria José Cálix
mariajosecalix@gmail.com