

# Síndrome neuropsiquiátrica tardia após intoxicação aguda por Monóxido de Carbono

## *Delayed neuropsychiatric syndrome after acute Carbon Monoxide poisoning*

Joana Gonçalves, Paula Castro Rosa, Cristiana Batouxas, Anabela Silva, Alice Castro, Carla Fraga.

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa

Recebido para publicação a 03.10.12

Aceite para publicação a 20.04.13

### Resumo

A apresentação clínica da intoxicação por Monóxido de Carbono (CO) é muito variável e pouco específica. As manifestações tardias ocorrem em até 40% dos casos e poderão surgir dias ou meses depois da intoxicação aguda. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, nos exames de imagem e nas provas de avaliação neuropsicológica, sendo importante a exclusão dos diagnósticos diferenciais.

Os autores descrevem o caso de um homem de 44 anos com um quadro de desorientação, alteração do comportamento e agitação psicomotora de instalação aguda, sem história de traumatismo ou febre. Apresentava antecedentes de intoxicação grave por CO três meses antes da avaliação hospitalar, sem sequelas. Na admissão encontrava-se desorientado, agitado, com défice de atenção e atividade alucinatória. A TC crânio-encefálica revelou a presença de hipodensidades palidais bilaterais inespecíficas de aspeto sequelar, confirmadas pela ressonância magnética cerebral, sugestivas de intoxicação por CO. Foram excluídas causas metabólicas, endócrinas, tóxicas, infecciosas e défices vitamínicos. As provas de avaliação neuropsicológica confirmaram um compromisso das funções cerebrais superiores.

Os autores destacam a importância do reconhecimento e tratamento precoce da intoxicação aguda por CO. Realçam a necessidade de seguimento destes doentes a longo prazo, de modo a identificar manifestações tardias.

**Palavras chave:** síndrome neuropsiquiátrico tardio, intoxicação, monóxido de carbono

### Abstract

*The clinical presentation of Carbon Monoxide (CO) poisoning is highly variable and unspecific. Late manifestations can occur in up to 40% of the cases. These may be observed days or months after the acute poisoning. The diagnosis is based on clinical suspicion, on imaging features and neuropsychological tests. It is important to exclude differential diagnoses. The authors describe a case of a 44-year-old man admitted with confusion, altered behavior and psychomotor agitation during 4 days, with no previous trauma or fever. He presented a history of severe CO poisoning three months prior to admission, without sequelae. On hospital admission the patient was disoriented, agitated, with attention deficit and hallucinatory activity. The cerebral CT scan revealed the presence of bilateral non-specific pallidal hypodensities, suggestive of old lesions, consistent with CO poisoning on brain MRI. Metabolic, endocrine, toxic and infectious causes and also vitamin deficiencies were excluded. The neuropsychological screening tests revealed an impairment of higher brain functions, compatible with a Delayed neuropsychiatric syndrome.*

*The authors emphasize the importance of early recognition and treatment of acute CO poisoning highlighting the need for long term monitoring of these patients in order to identify late manifestations as early as possible.*

**Key words:** *delayed neuropsychiatric syndrome, poisoning, carbon monoxide*

## Introdução

O Monóxido de Carbono (CO) é um gás tóxico, incolor e inodoro, produzido por combustão incompleta dos produtos derivados do carbono.<sup>1</sup> A sua inalação acidental ou com intenção suicida é comum e é responsável por um número elevado de mortes em todo o mundo.<sup>1-4</sup>

O CO difunde-se rapidamente no plasma e liga-se à hemoglobina através do grupo heme com uma avidéz 240 vezes superior à do oxigénio, reduz a sua saturação e o transporte de oxigénio, causando hipoxia tecidual.<sup>1,2</sup> Também se liga à mioglobina no músculo cardíaco, altera a contractilidade muscular, levando ao desenvolvimento de arritmias ou de isquemia miocárdica.<sup>2</sup> É ainda responsável pela formação de radicais livres de oxigénio que causam peroxidação dos lípidos no sistema nervoso central e desmielinização.<sup>2</sup> Durante a fase de recuperação da intoxicação aguda, um mecanismo de hipoxia, reperfusão e hiperóxia pode exacerbar as lesões oxidativas iniciais e causar efeitos tardios.<sup>1,2,3</sup> (Fig. 1)

Os sintomas da intoxicação por CO são muitas vezes subtis e pouco específicos, podendo simular outras patologias, o que dificulta o seu reconhecimento. Na intoxicação aguda, a identificação da fonte de exposição pode ser fundamental no diagnóstico.<sup>4</sup> A severidade dos sintomas relaciona-se não só com o nível de CO presente no sangue (concentração de Carboxihemoglobina – COHgb) mas também com a duração da exposição.<sup>2</sup> Na intoxicação leve, cefaleias, tonturas e náuseas são os sintomas mais frequentes.<sup>1-4</sup> À medida que a exposição se agrava, a severidade dos sintomas aumenta e ocorre alteração do estado mental, confusão, síncope, dor torácica ou dispneia.<sup>2</sup> A intoxicação grave, habitualmente com níveis séricos de COHgb > 50%, leva ao desenvolvimento de arritmias, hipotensão, coma e convulsões, que podem ser fatais.<sup>1</sup>

Os sobreviventes da intoxicação aguda podem desenvolver sequelas neurológicas, que podem surgir de imediato ou a longo prazo.<sup>2-5</sup> A apresentação inicial do doente não permite prever com certeza o

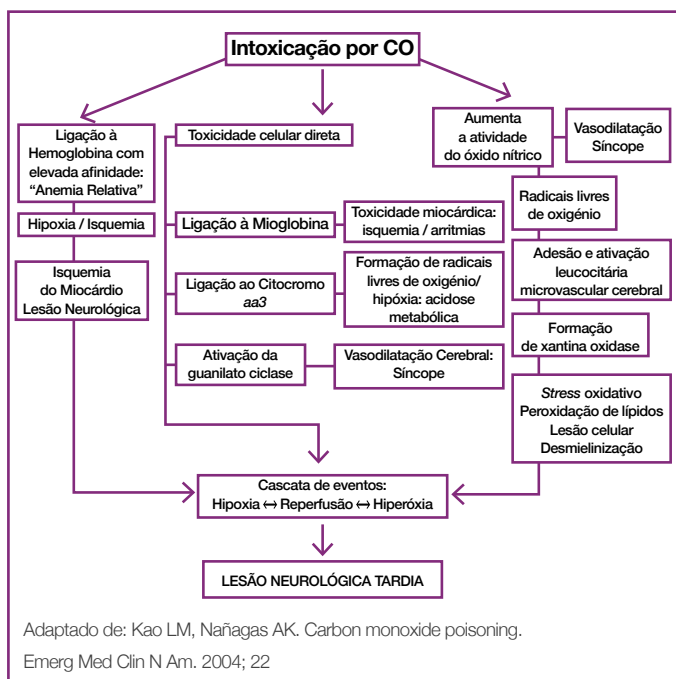
desenvolvimento de sequelas tardias.<sup>4</sup> Embora o nível de COHgb pareça não ter um valor preditivo, os estudos sugerem que variáveis como a idade avançada, o tempo de exposição e o tempo até ao início do tratamento, bem como a presença de coma, instabilidade hemodinâmica ou acidose metabólica grave estão associadas ao desenvolvimento de efeitos tardios.<sup>4, 5-7</sup> O tratamento da intoxicação aguda por CO baseia-se no rápido restabelecimento da oxigenação tecidual (através da administração de oxigénio com elevada concentração) e no tratamento de suporte.<sup>1,3</sup> A utilização de oxigénio hiperbárico está geralmente indicada no tratamento da intoxicação aguda grave, associada a perda de conhecimento.<sup>8-10</sup> Contudo, o efeito desta terapêutica na prevenção de sequelas neuropsiquiátricas é ainda controverso.<sup>1</sup>

A Síndrome neuropsiquiátrica tardia (SNT) ocorre em até 40% dos doentes após recuperação clínica completa da intoxicação aguda.<sup>1-4</sup> Manifesta-se habitualmente 20 dias após a intoxicação aguda, mas pode desenvolver-se entre três a 240 dias depois.<sup>2-4</sup> Caracteriza-se por um grau variável de défices cognitivos, alterações da personalidade, distúrbios do movimento ou défices neurológicos focais (Quadro I), que podem persistir durante um ano ou permanecer de forma irreversível em até 25% dos casos.<sup>1</sup> Os exames de neuro-imagem podem mostrar várias lesões, que embora não sejam patognomónicas, afetam de forma típica determinadas áreas do cérebro, como os gânglios da base, em particular o globo pálido, o tálamo e o hipocampo.<sup>11,12</sup>

### QUADRO I

#### Sinais e sintomas da Síndrome Neuropsiquiátrica tardia

NEUROLÓGICOS	COGNITIVOS E PSICOLÓGICOS
Síndrome Parkinsónico	
Distúrbios motores e da marcha	Défice de atenção e concentração
Mioclonias	Défice de compreensão
Dispraxia	Perda de memória
Disfasia	Demência
Ataxia	Alterações da personalidade
Instabilidade postural	Psicose
Vertigem	Mania
Cegueira cortical	Depressão
Epilepsia	Insónia
Coreia	Ansiedade
Neuropatia periférica	Labilidade emocional
Cefaleia recorrente	
Incontinência fecal ou urinária	



**FIG. 1**  
Patofisiologia da Intoxicação por CO

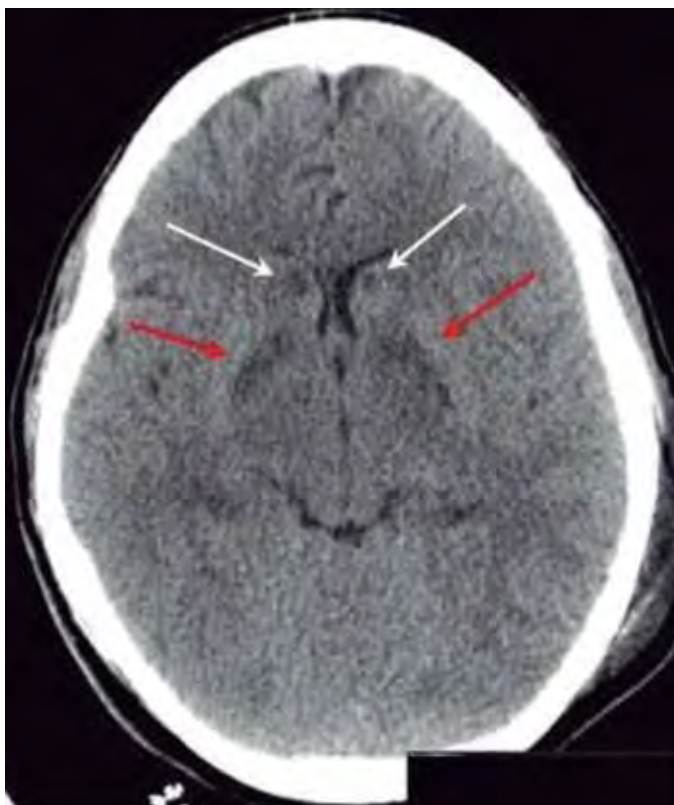
Adaptado de: Pepe G, Castelli M, Nazerian P et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. Scan J Trauma Resusc Emerg Med. 2011

## Caso clínico

Homem de 44 anos, caucasiano, camionista de longo curso, fumador de 30 UMA e consumidor de 100g/dia de álcool, sem outros antecedentes patológicos de relevo.

No decurso de uma viagem a Espanha parou numa estação de serviço e adormeceu dentro do camião com a sofagem ligada, tendo sido encontrado inconsciente no dia seguinte por um transeunte. Após ter sido assistido no local pela equipa médica de emergência pré-hospitalar, foi encaminhado ao hospital mais próximo, onde lhe foi diagnosticada intoxicação aguda por CO. Apresentava alteração do estado mental, associada a COHgb de 6.8%, sem instabilidade hemodinâmica, alterações eletrocardiográficas ou dos marcadores cardíacos. Permaneceu internado sob oxigenioterapia e tratamento de suporte, com evolução favorável e recuperação completa para o seu estado habitual.

Três meses depois recorreu ao nosso Serviço de Urgência por um quadro com 4 dias de evolução de desorientação, alteração do comportamento, agitação psicomotora e alucinações visuais e auditivas. Não apresentava história de traumatismo ou febre. Ao exame objetivo mostrava-se vígil, desatento, não colaborante, com desorientação temporo-espacial e agitação psicomotora, sem movimentos anormais visíveis, sem alterações dos pares cranianos, sem compromisso motor ou sensitivo nos membros e sem ataxia da marcha. Encontrava-se apirético e hemodinamicamente estável, com SatO<sub>2</sub> 96% em ar ambiente, sem alterações na auscultação cardiopulmonar e no exame abdominal. Realizou TC crânio-encefálica que mostrou hipodensidades palidais bilaterais de aspeto sequelar, compatíveis com lesões isquémicas de hipóxia. (Fig. 2) A ressonância magnética cerebral



**FIG. 2**

legenda

confirmou a presença de lesões nos globos pálidos bilaterais, com hipersinal em T2 e FLAIR e ténue hiposinal em T1, sugestivas de intoxicação por CO. O doente realizou punção lombar; o estudo citoquímico do líquor não mostrou alterações, o exame direto foi normal e o cultural estéril; a pesquisa de ADN do Herpes vírus, de Borrelia e VDRL foram também negativas. Foi solicitado um estudo analítico completo (especificado no Quadro II), que não mostrou alterações, excluindo-se assim outras etiologias (tóxicas, metabólicas, endócrinas, défice de folato e de vitamina B12 e infecciosas).

O doente permaneceu internado para controlo da agitação psicomotora e da atividade alucinatoria. Iniciou neurolépticos e ansiolíticos com melhoria do quadro, tendo alta orientado para a consulta externa de Neurologia.

Um mês após a alta hospitalar mantinha períodos de agitação, com compromisso das funções cerebrais superiores, incapaz de cuidar de si próprio. Realizou provas de avaliação neuropsicológica que mostraram: declínio cognitivo grave ao nível da memória imediata, incidental, visual, semântica, verbal, auditiva e operacional; comprometimento da capacidade de atenção, julgamento, linguagem e aprendizagem; apraxia construtiva e dificuldade na praxia ideomotora. Foi reavaliado aos 4 meses, apresentando-se mais calmo e colaborante, orientado, com melhoria do défice de atenção, mas mantendo comprometimento da função cerebral geral e uma síndrome parkinsoniana acinesia-rigidez.

O doente mantém tratamentos de reabilitação funcional e seguimento regular em consulta externa de Neurologia, Fisiatria e Psiquiatria.

## Discussão

A SNT pode ocorrer até vários meses depois da intoxicação aguda por CO<sup>1,2</sup>, após um período de “lucidez”, como se verifica no caso descrito. O reconhecimento desta síndrome é por vezes di-

### QUADRO II

Estudo analítico realizado para exclusão dos diagnósticos diferenciais

#### EXAMES AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO - ESTUDO ANALÍTICO

Hemograma  
 Velocidade de sedimentação, Proteína C Reativa  
 Glicemia  
 Função hepática e renal  
 Ionograma completo  
 TSH  
 Gasimetria  
 VDRL, anticorpos HIV 1 e 2  
 Vit B12, folato  
 Urina tipo II  
 Doseamento de alcoolémia  
 Pesquisa de drogas de abuso na urina

fácil e nem sempre imediato. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica (exposição), nos exames de imagem e nas provas de avaliação neuropsicológica.<sup>2</sup> A avaliação clínica detalhada para exclusão dos diagnósticos diferenciais mais prováveis é fundamental.<sup>3</sup> O globo pálido é o local mais frequentemente envolvido na intoxicação por CO.<sup>1,12</sup> O mecanismo de lesão não é claro, mas parece relacionar-se com os fenómenos de hipoxia desencadeados na intoxicação aguda e com a ligação preferencial do CO a áreas ricas em ferro nos gânglios da base.<sup>2,12</sup> A presença de lesões nesta localização (embora não patognomónica) deve alertar o clínico para a possibilidade de exposição ao CO.<sup>2</sup> No caso descrito, as alterações documentadas nos exames de imagem, associadas à história de exposição ao gás tóxico, foram fundamentais no diagnóstico.

Uma bateria de testes neuropsicológicos foi desenvolvida para a avaliação da disfunção cognitiva na intoxicação por CO (Carbon Monoxide Neuropsychological Screening Battery – CONSB), contudo a sua especificidade é questionável, uma vez que as alterações identificadas podem também estar relacionadas com a presença concomitante de patologia psiquiátrica (frequente nos casos de intoxicação suicida).<sup>2,3</sup> Apesar destas limitações os testes de avaliação neuropsicológica permitem documentar a disfunção cognitiva e avaliar a sua evolução ao longo do tempo.

Segundo a literatura, a gravidade da intoxicação aguda, nomeadamente o grau de alteração do estado de consciência (mais do que o nível de COHbg), a idade superior a 30 anos, o tempo de exposição e a agressividade do tratamento inicial podem ser importantes no desenvolvimento de sequelas a longo prazo.<sup>3-5,7</sup> No caso descrito, o doente permaneceu exposto ao gás tóxico durante várias horas até obter assistência médica diferenciada. O atraso na avaliação hospitalar poderá explicar, não só o valor baixo de COHbg documentado na intoxicação aguda (obtido várias horas após a exposição e depois de ter iniciado tratamento com oxigénio com equipa pré-hospitalar), mas também a evolução clínica a longo prazo.

O prognóstico do SNT é reservado. Os sintomas neuropsiquiátricos podem persistir durante meses ou ser irreversíveis em até 25% dos doentes.<sup>1</sup> Após 4 meses de seguimento o doente mantinha compromisso neurológico grave a moderadamente grave, sugestivo de um quadro demencial instalado, com elevada repercussão na sua vida familiar e social.

## Conclusão

A apresentação clínica da intoxicação por CO é variável e pouco específica. As manifestações neuropsiquiátricas tardias nem sempre são identificadas. O seguimento destes doentes a longo prazo e o ensino quanto às suas principais manifestações pode permitir o diagnóstico precoce do SNT. A instituição de medidas de sensibilização da comunidade para os riscos da intoxicação por CO e o tratamento precoce da intoxicação aguda são fundamentais na prevenção. ■

## Bibliografia

1. Quinn DK, McGahee SM, Politte LC, Duncan GN, Cusin C, Hopwood CJ, Stern TA. Complications of carbon monoxide poisoning: a case discussion and review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(2): 74-9.

2. Kao LM, Nañagas AK. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am*. 2004; 22: 985-1018.
3. Shprecher D, Mehta L. The Syndrome of Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1): 65-72.
4. Pepe G, Castelli M, Nazerian P et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scan J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; 19: 16.
5. Weaver LK, Valentine KJ and Hopkins RO. Carbon Monoxide Poisoning – Risk Factors for Cognitive Sequelae and the Role of Hyperbaric Oxygen. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007; 176: 491-497.
6. Ku HL, Yang KC, Lee YC and Lee MB. Predictors of carbon monoxide poisoning-induced delayed neuropsychological sequelae. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010; 32: 310-314.
7. Hu H, Pan X, Wan Y, Zhang Q and Liang W. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(3): 261-264.
8. Lynch R, Laden G and Grout P. Carbon monoxide poisoning: correlation of neurological findings between accident and emergency departments and a hyperbaric unit. *Emerg Med J*. 2001; 18: 95-98.
9. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ et al. Hyperbaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning. *N Eng J Med*. 2002; 347(14): 1057-1067.
10. Chang DC, Lee JT, Lo CP et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*. 2010; 37 (1): 23-33.
11. Yamazaki Yuu and Yamada Atsuo . Delayed Encefalopathy after Carbon Monoxid Intoxication. *Inter Med*. 2008; 47: 1071-1072.
12. Lo CP, Chen SY, Lee KW et al. Brain Injury After Acute Carbon Monoxide Poisoning: Early and Late Complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: 205-211.