

Intoxicação por aminofilina: um caso fatal

Aminophylline Intoxication: A fatal case

Silva J, Barros I, Albuquerque A, Melo E, Regojo AM, Sequeira M, Saraiva JP

Resumo

A Aminofilina é um fármaco amplamente utilizado em patologia respiratória, por vezes de forma permanente, sem a devida atenção aos seus potenciais efeitos tóxicos. A intoxicação severa por Aminofilina está associada a uma considerável morbidade e mortalidade, sobretudo relacionada com os episódios convulsivos recorrentes, com o colapso cardiovascular e com as arritmias cardíacas, habitualmente presentes neste tipo de intoxicação. A propósito de um caso clínico fatal de intoxicação por Aminofilina, os autores fazem uma breve revisão da literatura sobre as diferentes propriedades do fármaco e respectivos efeitos secundários. Na pesquisa realizada, constatou-se a existência de poucos casos publicados relativamente a este tema, sobretudo quando associado a uma teofilinemia tão elevada.

Palavras chave: aminofilina, intoxicação, caso fatal.

Abstract

Aminophylline is a substance widely used in respiratory diseases. Sometimes is used in a permanent and indiscriminate form, without the attention due to the potential toxic effect of this drug.

Severe theophylline toxicity is associated with significant morbidity and mortality, due primarily to sustained or recurrent seizures, cardiovascular collapse and cardiac arrhythmias. In reference to a fatal clinical report, the authors make a revision of the literature about the different properties of aminophylline and their respective secondary effects. There are few cases published about this

subject, particularly with such a high aminophylline plasmatic level.

Key words: aminophylline, intoxication, fatal case.

INTRODUÇÃO

A Aminofilina é um fármaco de ampla utilização em patologia respiratória, pelo que é de extrema importância ter presente os seus potenciais efeitos secundários, que poderão ser muitas vezes fatais. A intoxicação severa por Aminofilina está associada a uma elevada morbidade e mortalidade. As formulações de libertação prolongada estão associadas a uma maior incidência de complicações.¹ A propósito de um caso clínico de intoxicação por Aminofilina, os autores fazem uma breve revisão sobre as propriedades do fármaco, o tipo de intoxicação, as principais manifestações clínicas da intoxicação aguda e/ou crónica e o respectivo tratamento.

De referir que a teofilinemia encontrada no nosso caso clínico é substancialmente mais elevada (148 ng/ml), do que a referida nos restantes casos publicados.

CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino com 48 anos de idade, solteiro, com antecedentes de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Esquizofrenia.

Medicado habitualmente com Haloperidol Decanoato mensal, Lorazepam 2.5 mg id e Filotempo 225 mg 2id. Apresentava hábitos tabágicos e cafeínicos importantes. Referenciado pelo Centro de Saúde da área de residência ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de S. Teotónio (HST) em Viseu por um quadro de alteração do estado de consciência e agitação psico-motora. Segundo informação do pai do doente, este havia manifestado ideação suicida e alterações do comportamento nos dias anteriores.

À entrada no SU apresentava-se consciente, pouco colaborante e com agitação psico-motora. Objectivamente encontrava-se sudorético, hipotenso (TA 70/45 mmHg), taicárdico (FC 134 ppm), sem febre; AC: taquiarritmia, sem sopros; AP: sibilos dispersos discretos; Abdómen sem alterações; sem sinais neurológicos focais; sem exantemas ou edemas periféricos. Apresentava acidose metabólica compensada com hiperlactacidemia (GSA: pH 7.34, pCO₂ 26 mmHg, pO₂ 77 mmHg, HCO₃ 16 mmol/l, lactatos 11.3 mmol/l, SatO₂ 100%). Analiticamente destacava-se: Hemograma normal, Glicemia 400 mg/

UCIP/Hospital São Teotónio EPE, Viseu
Recebido para publicação a 01.09.08
Aceite para publicação a 30.06.09

dl, Ureia 64 mg/dl, Creatinina 2.8 mg/dl, Potássio 2.7 mEq/l, CPK 1143 UI/l, Colinesterases 8.4 KU/l, Álcool 0 g/dl, Teofilinemia 148 ng/ml (NT: 10 – 20 ng/ml) e pesquisa positiva para benzodiazepinas na urina. O electrocardiograma apresentava fibrilhação auricular com uma resposta ventricular de 140/m. A radiografia do tórax e a tomografia computadorizada cranioencefálica não revelavam alterações.

Verificou-se rápida deterioração do quadro clínico, com agravamento da taquiarritmia (com resposta ventricular de 240/m) e choque circulatório. Tentou-se cardioversão química com amiodarona e cardioversão eléctrica, sem efeito, tendo sido administrado 1 mg endovenoso de propranolol com controlo da frequência. Seguidamente, apresentou uma convulsão tónico-clónica generalizada com paragem cardio-respiratória (PCR) em assistolia. Iniciou de imediato suporte avançado de vida, tendo recuperado para ritmo idionodal após 15 minutos de manobras de ressuscitação. Após a PCR manteve a acidose metabólica, convulsões repetidas e a hipotensão severa, não tolerando aminas por taquidistritmia. Foi hiperventilado, iniciou terapêutica anticonvulsivante e fluidoterapia agressiva, tendo-se obtido estabilidade hemodinâmica/circulatória (pressões arteriais mensuráveis e diurese) e controlo das convulsões. Este quadro clínico de choque circulatório com instabilidade eléctrica, associado a convulsões e acidose metabólica refractária foi interpretado como intoxicação por Aminofilina, atendendo ao doseamento sérico realizado.

Neste contexto, o doente foi admitido na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) para tratamento.

Na UCIP, manteve as lavagens gástricas com carvão activado, já iniciadas no SU, e iniciou hemodiafiltração veno-venosa contínua. Contudo, o doente manteve um choque circulatório refractário ao tratamento (suporte de aminas e fluidoterapia), associado a um Estado de Mal Epiléptico com necessidade de indução de coma barbitúrico.

Nas horas seguintes, observou-se uma diminuição progressiva da teofilinemia (148/103/39/13 µg/ml), mas sem evidência de melhoria clínica. Agravou progressivamente relativamente aos parâmetros de oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 400/200/150).

Para avaliação do estado neurológico, foi suspensa a sedação, a curarização e a terapêutica anticonvulsivante, tendo o doente apresentado uma Escala de Glasgow 3, com ausência de reflexos do tronco cere-

bral. Foi confirmada a morte cerebral 48 horas após a admissão no Serviço de Urgência.

DISCUSSÃO

A Aminofilina é um derivado da Teofilina, com efeito broncodilatador, estimulador do sistema nervoso central e cardíaco (ino e cronotópico positivo), apresentando também propriedades diuréticas e estimuladoras da secreção ácida pelo estômago.

O seu mecanismo de acção resulta fundamentalmente do antagonismo dos receptores da adenosina e da inibição da fosfodiesterase. É responsável ainda pelo aumento das concentrações (cc) intracelulares de cAMP, com a libertação de catecolaminas, promovendo a lipólise, a gliconeogénese e a glicogenólise. Promove também a libertação de epinefrina das células medulares adrenais.

Apresenta um pico sérico oral (1-2 horas) e endovenoso (30 minutos), uma vida média de 8 horas (até 30 horas se insuficiência hepática). Sofre metabolização hepática (citocromo P450) e uma ligeira excreção urinária.

A sua eliminação é variável, dependendo da idade, das funções hepática, cardíaca, e renal e da história de tabagismo.² A clearance endógena da Teofilina é muito baixa comparativamente com a de outros fármacos (≤ 1 ml/m/kg), sendo que as *overdoses* agudas ou as administrações crónicas saturam rapidamente as vias de depuração do fármaco (um pequeno incremento de dose conduz a uma elevação plasmática significativa e potencialmente fatal).

A intoxicação severa, encontra-se associada a uma significativa morbidade e mortalidade, devido primariamente aos recorrentes e mantidos episódios convulsivos (muitas vezes associadas a hipertermia), hipotensão e arritmias cardíacas.³ Relativamente ao tipo de intoxicação pode ser considerada uma forma Aguda (habitualmente overdose voluntária/acidental) e uma forma Crónica.

A intoxicação crónica (independentemente do nível plasmático) conduz a uma maior severidade das manifestações clínicas (sobretudo associado a convulsões) e ocorre quando a dose de teofilina oral/endovenosa excede a capacidade de *clearance* do fármaco (insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, fumadores, > 60 anos/infância, toma concomitante de fármacos — propranolol, tetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, alopurinol, contraceptivos). A toxicidade aumenta proporcionalmente com o aumento do

nível plasmático (concentração plasmática terapêutica: 10 a 20 ug/ml). Cerca de 20% apresentam sinais de toxicidade menor cc > 15 ug/ml, 80% com cc > 25 ug/ml e 25% dos doentes podem apresentar sinais de intoxicação *Major* com cc > 30-40 ug/ml.⁴ Existe apenas um estudo que se refere a um índice de mortalidade na intoxicação major de 5%.⁵ Relativamente às manifestações clínicas, podem ser divididas em *minor* (náuseas e vômitos, reactivação de úlcera péptica, cefaleias, tremores, insónia, reacções urticariformes, palpitações, taquidismias ligeiras, taquipneia e hipertermia) e *Major* (súbitas, graves e geralmente são sinais iniciais — Colapso cardiovascular, hipotensão severa, distúrbios hidroelectrolíticos (HE) graves e distúrbios disrítmicos ventriculares potencialmente fatais.⁶ A abordagem terapêutica, passa inicialmente, pelas necessárias medidas de suporte (manutenção da via aérea / circulação/correção de alterações HE) e sintomático (das arritmias e das convulsões). As medidas terapêuticas específicas preconizadas passam pela necessidade de diminuição da absorção intestinal (lavagem gástrica, múltiplas doses de carvão activado (CA) – 50 a 100 g inicial, seguido de 20 g de 2/2 horas associado a um catártico (Sulfato Mg – 250 mg/kg para 30 g), controlo das convulsões (Benzodiazepinas e Barbitúricos); terapêutica antiarrítmica (arritmias por excessiva estimulação B adrenérgica); A hemodiálise e a hemoperfusão assumem grande importância como forma terapêutica nas intoxicações graves por Aminofilina.

As características farmacocinéticas do fármaco, (pequeno volume de distribuição e baixa taxa de *clearance* - 0.7 a 1 ml/min/kg em adultos não fumadores), permitem uma remoção significativa do fármaco utilizando as técnicas de hemodiálise e hemoperfusão. A hemoperfusão com CA apresenta um *ratio* de extracção superior à hemodiálise, no entanto esta última técnica tem a vantagem de corrigir simultaneamente anormalias electrolíticas, comuns nesta situação. Na indisponibilidade destas técnicas, a depuração da Aminofilina pode ser alcançada com sessões prolongadas de hemodiafiltração arterio-venosa ou veno-venosa contínuas.

Nas situações indicadas estas técnicas serão mantidas até obtenção de teofilinémias <25 mg/L (indicações: doente clinicamente instável, convulsões, hipotensão, arritmias, teofilémia > 100 mg/l, intoxicação crónica com idade superior a 60 anos e teofilinémia > 40 mg/l, jovem cronicamente intoxi-

cado e teofilinémia > 60mg/l, teofilinémia > 60mg/l em doente com alto risco de convulsões – doença hepática, insuficiência cardíaca, hipoxémia grave (PaO₂ <40 mmHg), intolerância ao CA.^{7,8,9}

Relativamente ao nosso caso clínico salientamos algumas particularidades: a) os antecedentes patológicos e os hábitos medicamentosos do doente; b) o tipo de intoxicação que, tendo em conta a ideação suicida e o nível elevado de teofilinémia apresentada, aponta para uma intoxicação aguda; c) a presença de todas as manifestações clínicas esperadas para uma intoxicação severa; d) a teofilinémia elevada (sem evidência na literatura publicada de uma teofilinémia tão elevada; e) a realização da terapêutica preconizada para este tipo de intoxicações, mas sem qualquer sucesso terapêutico.

Os autores, com o relato deste caso, pretendem alertar os clínicos que utilizam na sua prescrição diária este fármaco, para a importância de uma utilização criteriosa e ajustada ao doente, prevendo sempre os potenciais efeitos secundários do fármaco. ■

Bibliografia

1. Clark RF. Theophylline Toxicity. J Emerg Med 1993; 11(4): 480-482.
2. Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose. Arch Intern Med 1999; 159: 989-984.
3. Charytan D, Jansen K. Severe metabolic complication from theophylline intoxication. Nephrology 2003; 8 (5): 239-242.
4. Byrd RP Jr, Lopez P. Clinical theophylline toxicity: acute and chronic. J Ky Med Assoc 1993; 91(5): 198-202.
5. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. Ann Intern Med 1993; 119:1161-1167.
6. Stegeman CA. Theophylline intoxication, clinical features, treatment and outcome. Neth J Med 1991; 39(1-2): 115-125.
7. Cantrell FL. Treatment of theophylline overdose. Am J Emerg Med 1997; 15(5):547.
8. Henderson JH, McKenzie CA. Continuous venovenous haemofiltration for the treatment of theophylline toxicity. Thorax 2001; 56(3):242-243.
9. Burgess E. Charcoal hemoperfusion for theophylline overdose. Pharmacotherapy 1995;15(5): 621-624.