

Intoxicação pelo disulfiram

Lesões de leucoencefalopatia anóxica difusa

Disulfiram intoxication

Diffuse anoxic leucoencephalopathy

Hugo Côrte-Real*, Margarida Silva**, Teresa Matias***

Resumo

O disulfiram é usado como terapêutica adjuvante no tratamento de casos seleccionados de alcoolismo crónico, devido ao desconforto que provoca aquando na ingestão de álcool.

Apresenta-se um quadro de leucoencefalopatia, polineuropatia periférica e hiponatremia num indivíduo com hábitos alcoólicos marcados. Os autores discutem a associação das alterações referidas à intoxicação pelo dissulfureto de carbono, metabolito do disulfiram.

Palavras chave: *disulfiram, intoxicação, leucoencefalopatia anóxica difusa, dissulfureto de carbono.*

Abstract

Disulfiram can be used as adjuvant therapeutic in the management of some selected cases of chronic alcoholic dependence, causing extreme discomfort in the course of drinking alcoholic beverages.

The authors present a case report of leucoencephalopathy, peripheral neuropathy and hyponatremia in an alcoholic patient, and discuss the relations between those adverse reaction and the intoxication with disulfiram and it's metabolite, carbon disulfide.

Key words: *disulfiram, intoxication, diffuse anoxic leucoencephalopathy, carbon disulfide.*

Introdução

O disulfiram é usado como terapêutica adjuvante no tratamento de casos seleccionados de alcoolismo crónico devido ao desconforto que provoca aquando da ingestão de álcool^{1,2}.

As lesões do sistema nervoso central^{3,4} e periférico^{8,11} associadas à intoxicação com o disulfiram são raras estando publicados poucos casos na literatura.

Os autores apresentam um quadro de leucoencefalopatia, polineuropatia periférica e hiponatremia num indivíduo com hábitos alcoólicos marcados e discutem a associação das alterações referidas à intoxicação pelo disulfiram de carbono, metabolito do disulfiram^{3,4,8,11}.

Caso clínico

F. D. P. G., 56 anos de idade, raça branca, serrador, hipertenso não medicado, consumidor em média de 300g de etanol por dia desde os 30 anos de idade, automedicou-se com disulfiram durante 8 dias consecutivos, após 9 dias de abstinência.

No primeiro dia, ingeriu 1500 mg e nos sete dias seguintes 1000 mg por dia (quando a dose terapêutica não deve exceder os 500 mg por dia).

Por volta do quinto dia de automedicação, iniciou progressivamente um estado nauseoso, vômitos alimentares frequentes, cefaleias frontais e diminuição da força do hemicorpo esquerdo.

No oitavo dia, ingeriu 250cc de cerveja, instalando-se um estado confusional, sendo internado pelo Serviço de Urgência.

À entrada, apresentava-se não colaborante, muito prostrado, em estado confusional caracterizado por desorientação temporo-espacial, alucinações auditivas e agitação psicomotora.

A tensão arterial era de 180-100mmHg, a temperatura axilar de 37.º C, a pele e as mucosas estavam coradas, não cianosadas, o exame cardio-respiratório e abdominal eram normais e não havia estigmas de doença hepática crónica.

As pupilas eram isocóricas e isorreactivas de 3mm de diâmetro, os reflexos óculo-cefálicos apresentavam rotação simultânea ipsilateral da cabeça e olhos, os reflexos córneos estavam presentes e eram simétricos, e o exame dos fundos oculares não apresentava alterações.

Havia uma hemiparesia esquerda flácida com reflexo cutâneo-plantar homolateral em extensão e apresentava rigidez da nuca.

Dos exames complementares de diagnóstico à entrada salientava-se: hemoglobina de 14,8g/dl, volume globular médio de 86,2 fl, leucocitose de 14.4x10.⁹/l com 80,8% de neutrófilos e tempo de protrombina de 14 seg.

O sódio era de 114meq/l, a gama-glutamyl-transpeptidase era de 60 U/l, e o V. D. R. L. e as hemoculturas eram negativas. A gasimetria, o E. C. G. e o Rx de tórax eram normais.

No segundo dia de internamento, instalou-se um quadro febril com temperatura axilar de 38-39.º C e crises convulsivas localizadas no hemicorpo esquerdo.

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
 ** Assistente Eventual de Medicina Interna
 *** Assistente Hospital de Neurologia
 **** Assistente Hospitalar de Medicina Interna
 Serviço de Medicina do Hospital de S. José, Lisboa

Realizou-se uma TAC craneo-encefálica que revelou pequenas imagens hipodensas parietais subcorticais à esquerda (Fig. 1).

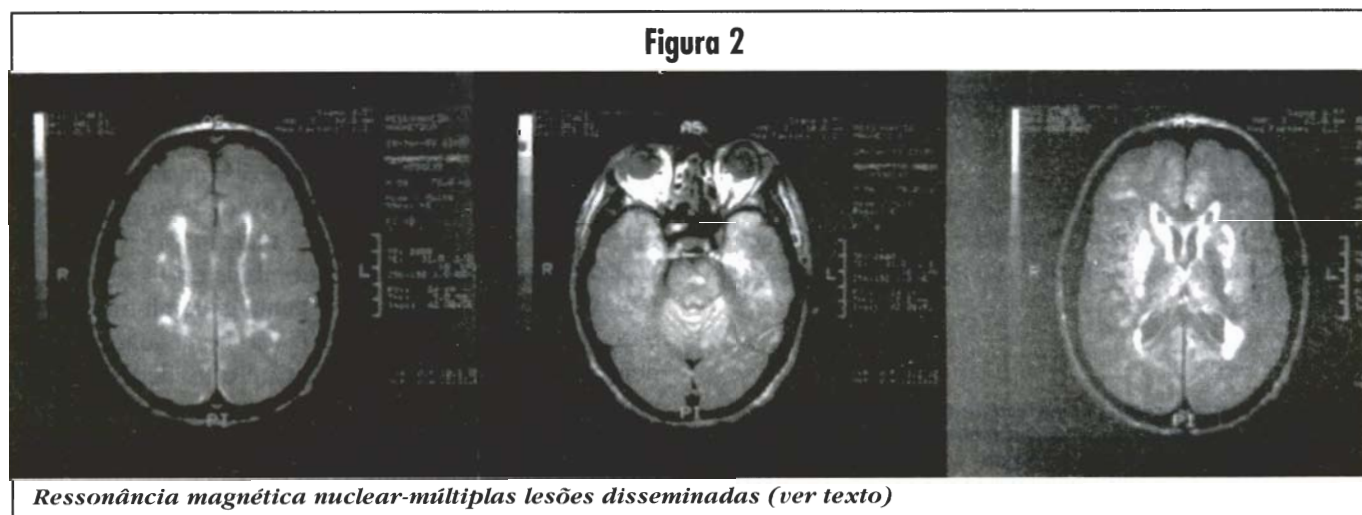
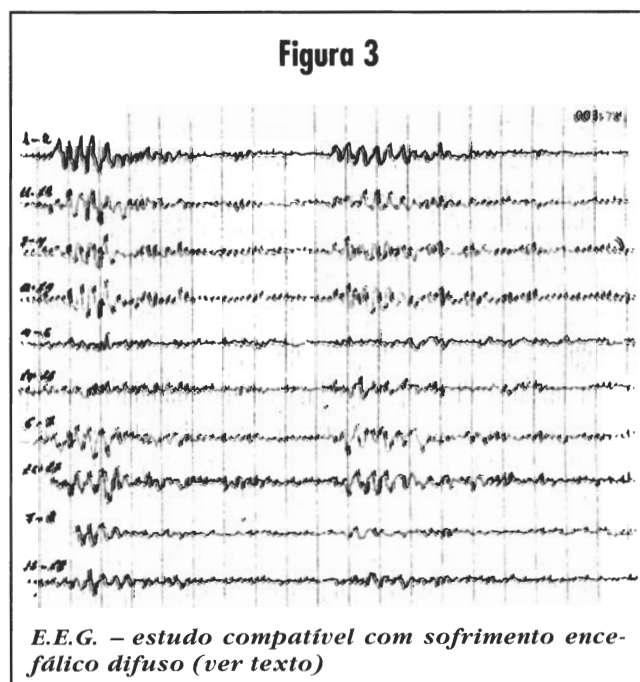
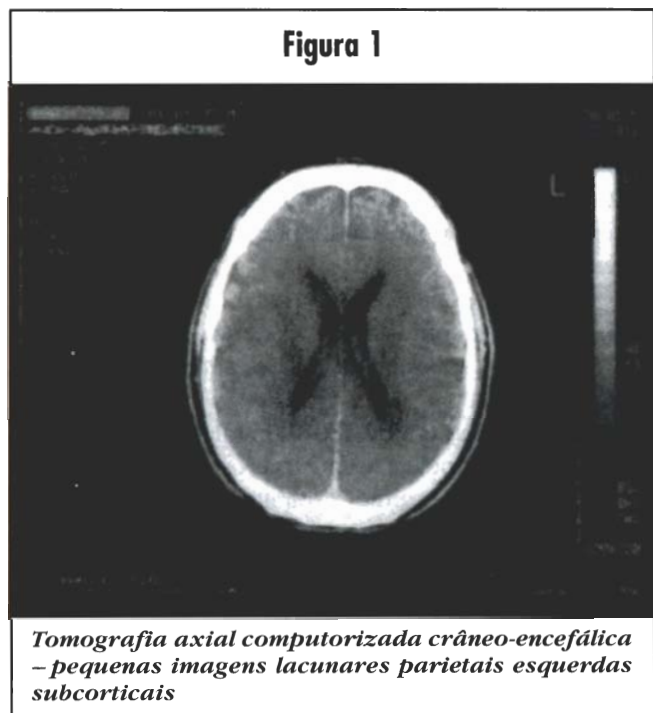
A punção lombar mostrou um liquor cristal de rocha, glicorraquia de 64 mg/dl, L.D.H. 40 U/l, proteínas 53,9 mg/dl, e um número de células de 2,4/mm³. O estudo bacteriológico, micológico e do B. K. do liquor foi negativo.

A Ressonância Magnética Nuclear (R. M. N.) mostrou múltiplas lesões disseminadas, envolvendo predominantemente a substância branca profunda, outras periféricas e interessando as radiações do corpo caloso, uma lesão da região centro-protuberancial de limites irregulares e focos punctiformes discretamente hipertensos na cabeça e corpo dos núcleos caudados, lenticulares e substância branca (Fig. 2).

O doente foi medicado com tiapride, haloperidol, tiamina, oxazepam, captopril e diltiazem e foi feita a correcção da hiponatremia com soros isotónicos em quatro dias.

Ao sexto dia de internamento, todos os valores analíticos alterados normalizaram e ao 9.º dia (15.º dia após a primeira toma de disulfiramo) o doente começou a apresentar normalização do nível e conteúdo da consciência, desaparecimento dos sinais objectivados no hemisfério esquerdo e normalização da tensão arterial.

No décimo-segundo dia de internamento, procedeu-se à execução de um E. E. G. que mostrou um traçado vígil com actividade de base lenta (por aumento do ritmo teta difuso), interferido por surtos com duração variável de ondas lentas da banda delta, sinusoidais, com projecção também difusa e simétrica, particularmente abundantes em período de sonolência (frequentes) e reactivos à estimu-



lação sonora, estudo este compatível com sofrimento encefálico difuso (Fig. 3).

Fez-se nova punção lombar com estudo imuno-electroforético das proteínas, que mostrou um perfil ligeiramente transudativo, e estudo virulógico para E. B. V. e H. S. V., que foram negativos.

Estudaram-se os potenciais evocados somatossensitivos (tibial posterior e mediano) (Fig. 4) e auditivos (Fig. 5). Os primeiros foram compatíveis com polineuropatia periférica e os segundos com lesão protuberancial.

Ao décimo-sexto dia de internamento, repetiu-se a R. M. N., apresentando um estudo semelhante ao anterior, e os potenciais evocados somatossensitivos, auditivos e agora também os visuais. O estudo dos somatossensitivos foi igual ao anterior; houve normalização dos auditivos e os visuais foram normais.

Teve alta assintomático ao décimo-sétimo dia, medicado apenas com a terapêutica anti-hipertensiva, ficando referenciado à consulta externa onde tem sido vigiado.

Discussão

O álcool é metabolizado a acetaldeído por duas vias: pela enzima desidrogenase do álcool no citozol do hepatocito, durante a ingestão moderada de álcool, e pelo sistema microsomático localizado na mitocôndria, durante a ingestão marcada e crónica ^{1,2}.

O acetaldeído é depois oxidado a acetato pela aldeído desidrogenase ^{1,2}.

A ingestão crónica de álcool diminui a acção da aldeído desidrogenase, embora a enzima não seja afectada ¹.

O disulfiram (dissulfureto de tetratiltiuramo), antioxidante largamente usado na indústria da borracha, causa extremo desconforto a quem bebe bebidas alcoólicas ¹. Actua inibindo a actividade da enzima aldeído desidro-

genase, de modo aparentemente irreversível ², acumulando-se assim o acetaldeído.

O disulfiram é metabolizado e eliminado muito lentamente (1-2 semanas), por via hepática. Assim, a sua acção dura vários dias ².

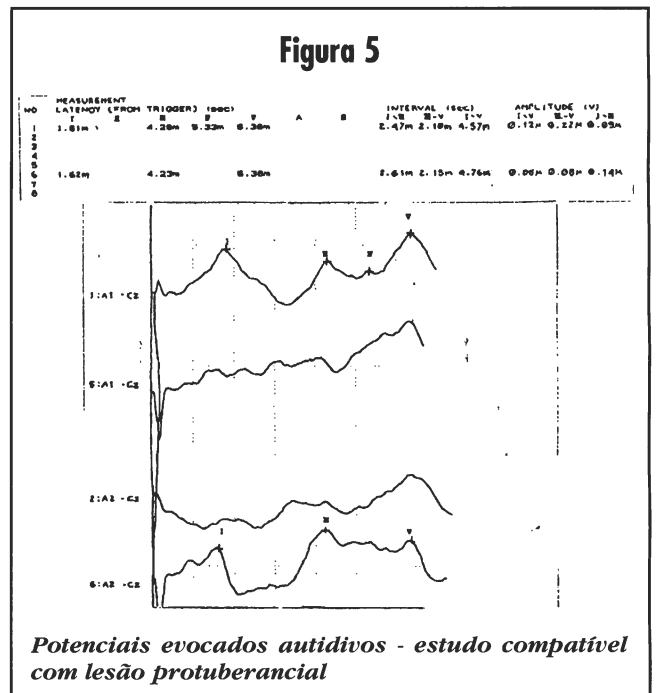
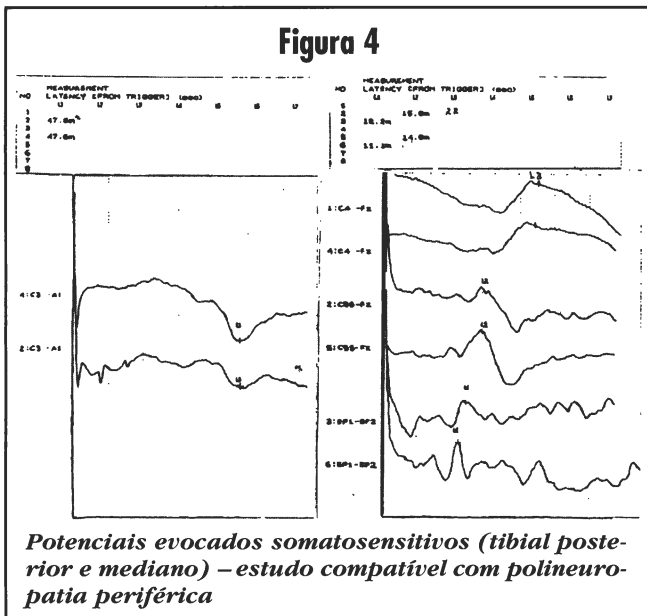
Os sintomas desencadeados são resultantes, uns da acumulação em níveis tóxicos do acetaldeído, outros da formação de um composto tóxico amónio quaternário, outros devido ao seu metabolito dissulfureto de carbono, outros pela acção do dietilditiocarbamato e outros metabolitos ^{2,6,7,9,10}.

Os efeitos secundários do disulfiram podem ir desde cefaleias, náuseas, vômitos, alterações electrolíticas, estado confusional, polineurotopia óptica, até depressão respiratória, convulsões, coma, arritmias, paragem cardio-respiratória e morte ².

O doente desencadeou alteração do estado de consciência e sinais deficitários focais com a ingestão do disulfiram.

O consumo concomitante de álcool com a ingestão no total de 8,5 gramas de disulfiram, com uma semivida provavelmente aumentada pelo metablismo hepático alterado, provocaria níveis tóxicos do acetaldeído e dos metabólismos do disulfiram.

A acção do disulfiram a nível do sistema nervoso central e do sistema nervoso periférico é feita por intermédio do seu metabolito, o dissulfureto de carbono, provocando respectivamente lesão preferencialmente na substância branca e gânglios da base (leucoencefalite anóxica, que ocorre predominantemente na profundidade do centro semi-oval e dissemina ao longo do eixo das circunvoluções, com tendência a poupar as fibras arcuatas subcorticais, havendo mesmo, por vezes, a desmielinização com-



pleta do corpo caloso e comissura anterior) e polineuropatia periférica^{3,4}.

Os efeitos desencadeados pelo dissulfureto de carbono neste doente podem explicar as alterações de imagem detectadas na R.M.N. e o quadro clínico daí resultante.

As alterações neurológicas podem ter sido agravadas pelas alterações electrolíticas (hiponatremia)⁴. Porém, a correcção lenta da hiponatremia, o carácter irregular da lesão pôntica⁴, a presença predominante de lesões multifocais da substância branca e o atingimento concomitante dos núcleos da base faz sugerir uma causalidade dominante pelo dissulfureto de carbono^{3,4}.

O mecanismo fisiopatológico é descrito como indução de bloqueio enzimático, levando à diminuição da capacidade de eliminar os radicais livres do oxigénio (anoxia celular)⁵, o que provocaria tumefacção celular e posterior edema vasogénico⁴.

Por este processo – acumulação de fluídos extra-celular – resultaria tumefacção a nível encefálico, o que, por sua vez, pode levar à compressão de veias e eventualmente artérias. Esta compressão aumentaria a anóxia (agora do tipo estagnante) e o edema vasogénico, surgindo então um ciclo vicioso⁴.

Sendo a substância branca mais resistente à anóxia do que a substância cinzenta (o consumo de oxigénio

da substância branca é cinco vezes menor que o da substância cinzenta), como se explica que neste caso se passe o inverso? É que, na substância branca, os feixes de fibras paralelas têm fracas interconexões, o que permite o fácil movimento de fluídos, o que não acontece na substância cinzenta onde as numerosas sinapses entre células nervosas e a junção celular entre astrócitos e vários componentes da substância cinzenta formam um tecido muito coeso⁴.

A polineuropatia periférica – axonopatia distal neurofilamentosa (sensório-motora)¹¹ – podendo ocorrer desde dez dias até oito meses depois do início da ingestão (pode ocorrer apenas com doses de 250 mg por dia)⁸ – está descrita como resultante da acção tóxica do dissulfureto de carbono^{8,11}.

O outro metabolito do disulfiram, o dietilditiocarbamato, inibe a enzima dopamina B hidroxilase através da quelação de cobre, inibindo a síntese de noradrenalina a partir da dopamina, mecanismo julgado responsável pelo quadro de psicose (devido ao excesso de dopamina)^{6,7,9,10}.

O quadro psicótico descrito no nosso doente pode ser explicado pela acção dominante do dietilditiocarbamato.

Bibliografia

1. B. G. Katzung. in: Basic & Clinical Pharmacology: Lange medical Publication 1982: 231-238.
2. American Hospital Formulary Service-Drug Information 1991: Unclassified Therapeutic Agents-Disulfiram: 2169-2171.
3. D. Laplane, N. Attal, B. Sauron, A. De Billy, B. Dubois: Lesions of basal ganglia due to disulfiram neurotoxicity. *Jornal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992; 55: 925-929.
4. J. M. Bruncher: Leukoencephalopathies in anoxic-ischemic processes, *Handbook of Clinic neurology Vol 3 (47); Demyelinating Diseases* 1985.
5. Hekkila RE, Cabbat FS, Cohen G. In vivo inhibition of superoxide dismutase in mice by diethildithiocarbamate. *J Biol Chem* 1976; 251 : 2182.
6. Kneel ST, Razani J. Acute organic brain syndrome: a complication of disulfiram therapy. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1281-1282
7. Kane FJ Jr. Carbon disulfide intoxication from overdosage of disulfiram. *Am J Psychiatry* 1970; 127: 690 – 694.
8. Borret D, Ashby P, Bilbao J, Carlen P. Reversible late onset disulfiram-induced neuropathy and encephalopathy. *Ann Neurol* 1985; 17: 396-399.
9. Fisher CM: "Catatonia" due to disulfiram toxicity. *Arch Neurol* 1989; 46: 798-804.
10. Hotson JR, Langston JW. Disulfiram-induced encephalopathy. *Arch Neurol* 1976; 33: 141-142.
11. Ansbacher LE, Bosch P, Cancilla PA. Disulfiram neuropathy: a neurofilamentous distal axonopathy. *Neurology* 1982; 32: 424-428.