

Síndrome de Neurotoxicidade Irreversível Causada por Lítio

Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated NeuroToxicity



Ana Luísa SILVA¹, Carolina OURIQUE¹, Filipe MARTINS¹, Fernando FRIÕES²
Acta Med Port 2017 Feb;30(2):151-153 ▪ <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7907>

RESUMO

O lítio é um fármaco com janela terapêutica estreita, exigindo monitorização frequente dos seus níveis séricos e da clínica, pois a toxicidade pode surgir mesmo com níveis terapêuticos. Apresentamos o caso de um homem com intoxicação por lítio, com persistência de alterações neurológicas mesmo após normalização dos seus níveis séricos, permitindo-nos fazer o diagnóstico de síndrome de neurotoxicidade irreversível causada pelo lítio (SILENT).

Palavras-chave: Lítio/efeitos adversos; Síndromes de Neurotoxicidade/etiologia

ABSTRACT

Lithium has a narrow therapeutic window. Frequent monitoring of both serum levels and clinical signs of toxicity is warranted because toxicity may be present even when concentrations are within the therapeutic range. We report the case of a man with lithium poisoning, with persistent neurologic signs and symptoms even after removal of lithium from circulation – a diagnosis of syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity (SILENT) was made.

Keywords: Lithium/adverse effects; Neurotoxicity Syndromes/etiology

INTRODUÇÃO

O lítio tem como principal indicação a doença bipolar. É um fármaco de excreção renal, de forma semelhante ao sódio, e é dialisável.^{1,2} Tem uma janela terapêutica estreita, exigindo ajuste progressivo das doses, de acordo com os níveis séricos, a resposta clínica e o aparecimento de efeitos laterais. Concomitantemente, exige uma monitorização regular da função renal, tireoidéa e cardiovascular, e ainda do equilíbrio hidroelectrolítico (a cada seis meses no mínimo).² Deve ser utilizado com precaução quando associado a fármacos que alterem a excreção de sódio [anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) ou antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)],² bem como ao associá-lo a fármacos neurolépticos. A sua toxicidade relaciona-se com os níveis séricos; no entanto, pode ocorrer mesmo sob níveis terapêuticos,^{1,2} sendo potenciada pela desidratação ou pela deterioração da função renal. As principais manifestações clínicas são as gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e as neurológicas (lentificação, fala arrastada, ataxia, confusão, agitação, irritabilidade neuromuscular, tremor, fasciculações, mioclonias; em casos graves, convulsões, estado de mal não convulsivo, encefalopatia). O tratamento passa por hidratação endovenosa e hemodiálise.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um homem de 66 anos de idade, com história de hipertensão arterial (sob bisoprolol e associação de irbesartan com hidroclorotiazida), diabetes mellitus tipo 2 (sob metformina e gliclazida), doença renal crónica estágio 3, hipotireoidismo e doença bipolar sob terapêutica com lítio 400 mg duas vezes por dia há mais de 20 anos, fluvoxamina e lorazepam, sem seguimento ou controlo analítico há cerca de três anos. Foi levado ao Serviço de Urgência (SU) pela esposa, por agitação e descoordenação motora. A esposa descrevia quadro com cerca de três meses de evolução, constituído por dispneia de esforço com agravamento progressivo, ortopneia e edema dos membros inferiores, associado a irritabilidade, ansiedade, agitação, inquietude, insónia, anorexia e diarreia intermitente. Tinha sido observado recentemente pela Psiquiatria no SU, tendo tido alta com alterações da terapêutica psicotrópica. Foi posteriormente reavaliado pela Psiquiatra assistente, que introduziu terapêutica diurética e referenciou o doente ao Médico Assistente para doseamento de lítio. À admissão no SU, apresentava-se desorientado no tempo, agitado, confuso e lentificado, com ataxia e tremor generalizado, bem como fasciculações dos membros superiores. Sem défices neurológicos focais. Parâmetros vitais estáveis, dentro dos limites da normalidade.

1. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal.

2. Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina. Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Luísa Silva. alrosilva@gmail.com

Recebido: 01 de junho de 2016 - Aceite: 11 de agosto de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2017



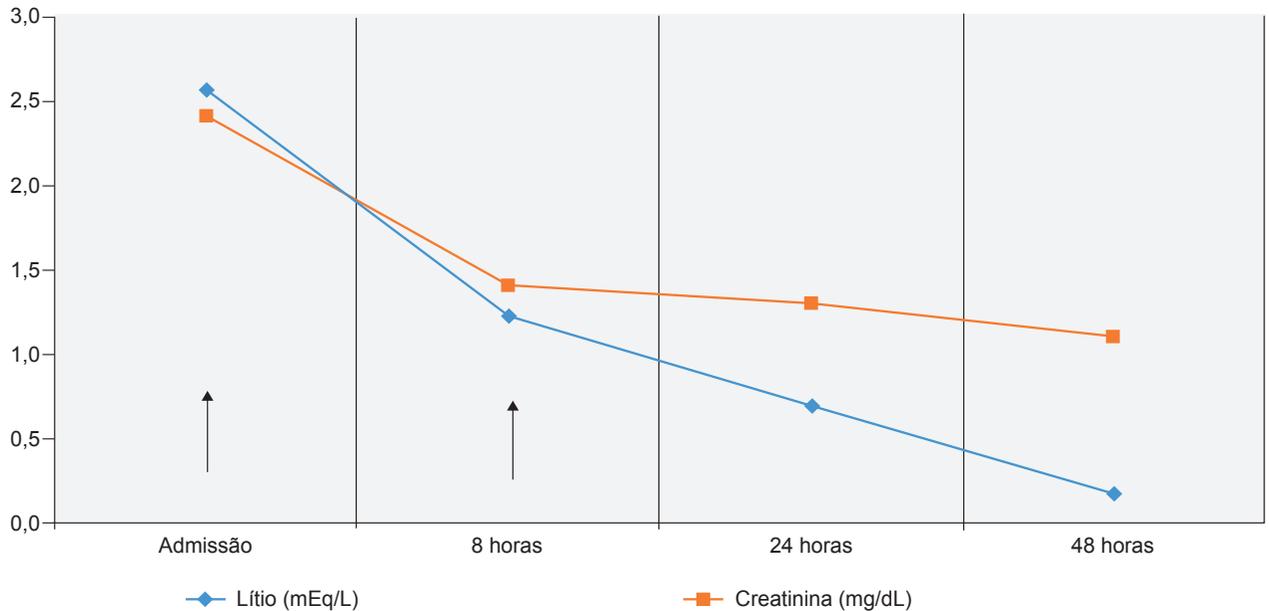


Figura 1 – Evolução dos valores de lítio e creatinina. As setas representam as sessões de hemodiálise realizadas.

Foi realizada tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica (CE), que não revelou alterações, e estudo analítico com doseamento de lítio, que revelou litémia de 2,56 mmol/L (níveis terapêuticos: 0,6 – 1,2 mmol/L; níveis tóxicos: > 2,0 mmol/L) e agravamento da função renal, com creatinínemia de 2,4 mg/dL. Iniciou hidratação endovenosa intensiva (com soro fisiológico a 125 mL/h) e hemodiálise urgente e ficou internado em Unidade de Cuidados Intermédios, com descida progressiva dos valores de lítio e melhoria da função renal (Fig. 1), bem como resolução dos tremores e fasciculações, mantendo no entanto agitação psicomotora, que foi controlada progressivamente com recurso a neurólépticos e benzodiazepinas. Foi então transferido para a enfermaria do Serviço de Medicina Interna, onde se verificou um agravamento progressivo do estado de consciência, até coma não reativo, sem resolução após suspensão de terapêutica sedativa e sem resposta à administração de flumazenilo. Não apresentava alterações relevantes no estudo analítico ou na gasimetria arterial (nomeadamente com ionograma, equilíbrio ácido-base e função tiroideia normais), a TC CE permitiu excluir evento vascular cerebral agudo que justificasse o quadro, o estudo do *liquor* excluiu infecção do sistema nervoso central e o electroencefalograma documentou um traçado com actividade delta rítmica de predomínio anterior traduzindo disfunção cerebral, sem actividade epileptiforme, permitindo-nos fazer o diagnóstico de encefalopatia secundária à intoxicação pelo lítio. Posteriormente, apresentou melhoria lenta mas progressiva do estado neurológico, estando, à data da alta do internamento, consciente, colaborante e orientado no espaço e no tempo, embora mantendo alterações neurológicas subtis, com discurso de teor algo megalómano, confabulatório, e com aparentes défices cognitivos em múltiplos domínios

(predominantemente frontoparietais). Assim, a persistência de alterações neurológicas após a resolução da intoxicação por lítio configura um caso de SILENT - *syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity*.

DISCUSSÃO

Há descrição na literatura de casos em que as manifestações neurológicas da intoxicação pelo lítio persistem, mesmo após a remoção eficaz do fármaco através de hemodiálise – *syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity* (SILENT).³ As sequelas mais frequentes são disfunção cerebelosa, do tronco cerebral, sintomas extrapiramidais ou demência, podendo durar semanas, meses ou, em alguns casos, anos.³ No caso descrito, parece haver um quadro insidioso de insuficiência cardíaca e insuficiência renal, quadros em que há uma diminuição do volume intravascular efectivo, possivelmente agravado pela anorexia e diarreia causadas já pela toxicidade do fármaco, com agravamento ulterior pela introdução de diurético. Apesar da remoção eficaz do fármaco, inclusive com melhoria neurológica inicial, verificou-se novo agravamento; a exclusão de outras causas de coma permitiu fazer o diagnóstico de SILENT. Assim, dadas as consequências graves e potencialmente permanentes da toxicidade crónica pelo lítio, ainda mais na presença de insuficiência renal crónica e se usado simultaneamente com diuréticos, iECAs, ARAs ou AINEs, pretende-se com este caso clínico salientar a importância não só do doseamento frequente dos níveis séricos do fármaco, do ionograma, da função renal e tiroideia, mas também da vigilância clínica de sinais ou sintomas sugestivos de toxicidade, devendo haver um baixo limiar de suspeição da existência de toxicidade, que pode existir mesmo sob níveis terapêuticos.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

REFERÊNCIAS

1. Waring WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev.* 2006;25:221-30.
2. Dunne FJ. Lithium toxicity: the importance of clinical signs. *Br J Hosp*

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

- Med. 2010;71:206-10.
3. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2005;28:28-49.