

Choque Cardiogênico por Dissulfiram

Cardiogenic Shock Caused by Disulfiram

Ana Jerónimo, Carla Meira, Augusta Amaro, Glória Cabral Campello, Cristina Granja

Serviço de Cuidados Intensivos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos - Portugal

A intoxicação medicamentosa por dissulfiram é uma situação rara, mas, que pode se apresentar com manifestações cardiovasculares graves e potencialmente fatais, como choque cardiogênico. É apresentado o caso de uma paciente com choque refratário, após intoxicação voluntária por dissulfiram. A avaliação clínica e bioquímica, junto à avaliação ecocardiográfica e à monitorização invasiva, confirmaram tratar-se de um choque cardiogênico associado a esse fármaco. São discutidos os mecanismos de ação conhecidos do dissulfiram e descritos os principais efeitos colaterais, especialmente os cardiovasculares, alertando para a importância da suspeição diagnóstica e da abordagem terapêutica imediata mais adequada nesse contexto.

Drug intoxication with disulfiram is a rare condition that may lead to severe and potentially fatal cardiovascular manifestations such as cardiogenic shock. We report the case of a female patient with refractory shock after deliberate self-poisoning with disulfiram. Clinical, biochemical and echocardiographic assessment, as well as invasive monitoring confirmed cardiogenic shock associated with this drug. The known mechanisms of action of disulfiram are discussed, and the major collateral effects, especially cardiovascular effects, are described. We underscore the importance of suspecting this diagnosis and of adopting prompt and the most adequate therapeutic approach in this context.

Introdução

A intoxicação medicamentosa voluntária é um importante problema de saúde mundial, com um número substancial de pacientes a exigir admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), por se apresentarem em coma ou com instabilidade hemodinâmica. Antidepressivos, benzodiazepinas e organofosforados são os fármacos mais utilizados, muitas vezes, em associação entre eles e com bebidas alcoólicas¹. Intoxicações voluntárias por dissulfiram são raras, mas a gravidade das complicações agudas exige que se saiba reconhecer os seus efeitos tóxicos.

O dissulfiram, usado para o tratamento do alcoolismo, exerce sua ação quando há ingestão concomitante de álcool. Ele inibe de forma irreversível a enzima aldeído-desidrogenase responsável pela metabolização do etanol, com aumento da concentração sérica do metabólito acetaldeído, cuja toxicidade provoca a "síndrome do acetaldeído". Trata-se de uma reação típica auto-limitada, com cefaléias, *flushing*, tonturas, náusea, visão turva, tremor e dispnéia². Não associado à ingestão de álcool, seus efeitos são escassos nas doses diárias habituais. Já

a intoxicação aguda em doses superiores a 500 mg/dia pode ter como consequência efeitos colaterais graves, podendo ser letais entre 10 - 30 g/dia³.

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 49 anos, com depressão maior e alcoolismo crônico. Admitida no Pronto-Socorro quatro horas após ingestão voluntária de 60 comprimidos de dissulfiram (15g), 16 comprimidos de clonazepam (8mg) e 6 comprimidos de maprotilina (450mg), associada ao consumo de álcool.

Do exame clínico, destacavam-se sonolência, taquipnéica e má perfusão periférica. Pressão arterial: 68 - 35 mmHg; frequência cardíaca: 105 bpm. Ausculta pulmonar com estertores bolhosos difusos.

Dos resultados bioquímicos, salientava-se uma proteína C reativa elevada (PCR) - 31 mg/dl. A gasometria revelava hipoxemia grave (PaO₂ 66 mmHg, com FiO₂ 85%).

Os marcadores de isquemia miocárdica eram negativos. O eletrocardiograma mostrava taquicardia sinusal, sem alterações compatíveis com isquemia aguda. A radiografia de tórax apresentava opacidades alveolares bilaterais (Fig 1).

Foram iniciadas de imediato medidas de ressuscitação de volume e posteriormente dopamina. Colheu-se rastreio microbiológico e iniciou-se antibioterapia de largo espectro. Apesar dessas medidas, a paciente manteve choque refratário e evoluiu com agravamento da dificuldade respiratória e dessaturação progressiva, exigindo intubação orotraqueal e início de ventilação mecânica, tendo sido admitida na UTI.

O quadro foi inicialmente interpretado como choque misto - cardiogênico e séptico. A sepsis era assumida como componente principal, com ponto de partida em possível

Palavras-chave

Choque cardiogênico, dissulfiram/envenenamento, efeitos adversos.

Correspondência: Ana Jerónimo •

R. Prof. Ferreira Mendes, 44, Valbom, 4420-537 - Gondomar - Portugal

E-mail: anajeronimo@hotmail.com

Artigo recebido em 25/03/2008; revisado recebido 28/06/08; aceito em 23/09/08.

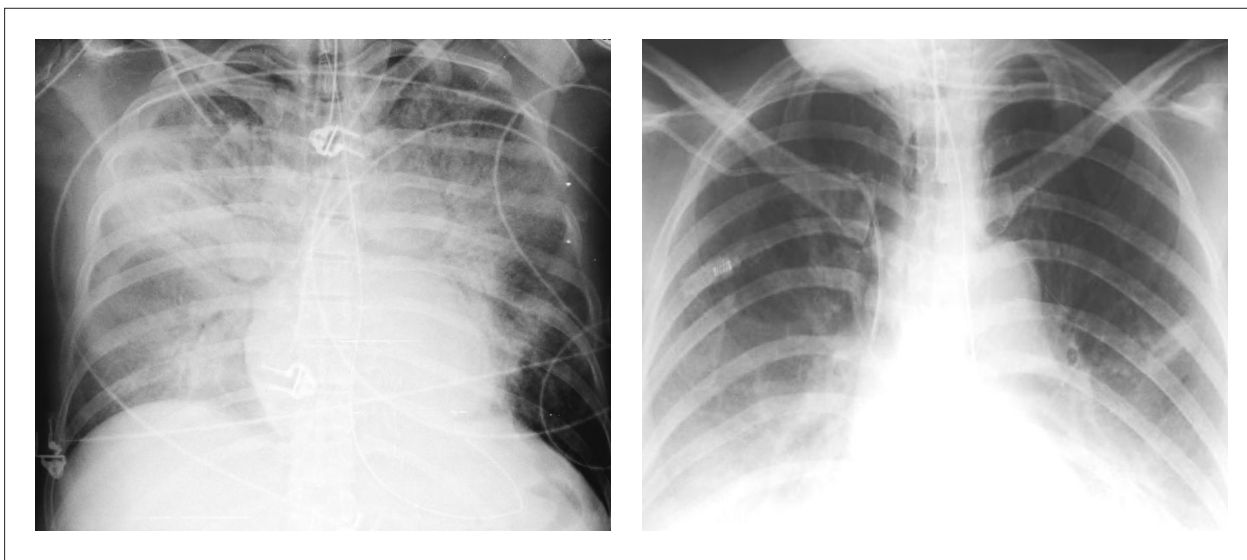


Fig. 1 - Radiografia de tórax à admissão na UTI (à esquerda) mostrando opacidades alveolares bilaterais traduzindo edema pulmonar cardiogênico. Radiografia ao 4º dia (direita) com resolução do quadro.

pneumonia de aspiração devido à prostração. O componente cardiogênico seria resultante dos efeitos colaterais dos medicamentos ingeridos.

Persistindo dúvidas relativas ao grau de comprometimento cardíaco, foi realizado ecocardiograma que mostrou prejuízo moderado da função sistólica do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção de 36% e hipocinésia global, sem outras alterações. Esses resultados motivaram monitorização hemodinâmica invasiva com catéter de PICCO (*Pulse Induced Continuous Cardiac Output*), que confirmou perfil compatível com choque cardiogênico puro, com índice cardíaco baixo e resistências vasculares periféricas elevadas (Tabela 1).

Nesse contexto, foi substituída dopamina por dobutamina e suspenso antibiótico nas primeiras 24h. Verificou-se, posteriormente, redução progressiva da PCR até normalização. Os marcadores cardíacos seriados e eletrocardiograma permaneceram normais e a paciente não apresentou perturbações da condução ou ritmo.

As imagens radiológicas foram reinterpretadas como edema pulmonar cardiogênico, em substituição das hipóteses iniciais

de pneumonia. A corroborar essa hipótese, o fato de as alterações radiológicas terem se resolvido, nas primeiras horas após o início da ventilação mecânica e do ajuste de aminas, com melhoria da função cardíaca global (Fig 1).

Verificou-se resolução do choque circulatório ao fim de 72 horas e melhoria dos parâmetros ventilatórios permitindo extubação no 4º dia. Já sem suporte de aminas, repetiu-se ecocardiograma, tendo-se verificado uma melhoria na função sistólica (fração de ejeção de 52%) e regressão da hipocinésia global. A paciente manteve evolução favorável do ponto de vista cardiovascular, tendo tido alta da UTI acordada e colaborante, hemodinamicamente estável e sem sinais de insuficiência cardíaca.

Discussão

Após excluídas outras hipóteses, o quadro agudo de choque cardiogênico foi interpretado no contexto da intoxicação medicamentosa por dissulfiram. Com marcadores séricos cardíacos e eletrocardiograma persistentemente normais, excluiu-se o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Não havia alterações valvulares ou estruturais cardíacas compatíveis com miocardiopatia dilatada.

De fato, a evolução para choque cardiogênico pode ser uma das complicações graves da intoxicação aguda por dissulfiram, por vezes difícil de reconhecer na abordagem inicial do paciente. Além de se tratar de uma complicação rara, os pacientes são na sua maioria jovens, sem antecedentes de patologia cardíaca.

A instabilidade hemodinâmica pode facilmente ser interpretada em um contexto de sepse ou SDRA em vez de falência circulatória subsequente à intoxicação medicamentosa, atrasando a avaliação da função cardíaca.

As manifestações da toxicidade aguda por dissulfiram resultam da potenciação da reação do acetaldeído, quando associada ao álcool, mas, sobretudo dos efeitos diretos do

Tabela 1 - Monitorização hemodinâmica invasiva com catéter de PICCO (*Pulse Induced Continuous Cardiac Output*), compatível com choque cardiogênico

	Inicial	2º dia	3º dia	4º dia
Índice cardíaco (N:2,5-4 l/min)	2,33	2,06	3,2	3,2
Índice sistólico (N: 41-51 ml/m ²)	25	32	41	42
Índice de resistência vascular periférica (N:1.200-1.800 dynes/cm ²)	2.125	3.916	2.800	2.618
Índice de conteúdo extra-vascular de água pulmonar (N: 3-7 ml/kg)	13	12	10,1	9,9

Relato de Caso

fármaco. Podem complicar-se com depressão respiratória, alterações neurológicas, infarto agudo do miocárdio, arritmias, depressão cardíaca ou choque cardiogênico, podendo mesmo levar à morte^{3,4}. Nos primeiros anos da sua utilização, o dissulfiram era prescrito em doses muito elevadas, em alguns casos, até 3 g/dia, o que resultou em uma taxa aumentada de reações graves ou fatais⁵. As doses foram sendo ajustadas e reações deste tipo já são raras, atualmente observadas, quase em exclusivo, nos casos de ingestão voluntária ou acidental, com doses claramente supra-terapêuticas, ou em pacientes com patologia cardiovascular prévia. Atualmente, são escassos os casos reportados de colapso cardiovascular, com um quadro semelhante ao descrito nesta paciente^{6,7}.

Dado não existir antídoto específico, o tratamento agressivo de suporte tem constituído a base terapêutica. Ao longo dos anos, foram constatadas diferenças entre as aminas usadas como suporte hemodinâmico, verificando-se que a noradrenalina é mais eficaz que a dopamina.

Pensa-se que isso se deva aos efeitos de um dos próprios metabólitos do dissulfiram, o dieltilditiocarbamato, que atenua o efeito da resposta adrenérgica à hipotensão através da inibição da dopamina-beta-hidroxilase, enzima que converte a dopamina em noradrenalina^{6,8}. A depleção de noradrenalina no coração e nos vasos permite a ação direta do acetaldeído nesses tecidos, produzindo os sintomas típicos cardiovasculares, incluindo hipotensão grave. É possível que esse seja também o mecanismo que condiciona depressão miocárdica global, levando posteriormente ao choque. Em função desses dados, a noradrenalina ou adrenalina parecem ser opções adequadas para o tratamento desses casos⁹.

A eficácia da dobutamina nunca foi suficientemente avaliada. Na nossa paciente, a dobutamina mostrou ser uma alternativa eficaz.

O contributo dos restantes fármacos ingeridos para o desenvolvimento do quadro foi questionado. Após revisão de todos os seus efeitos colaterais, confirmou-se que a maprotilina (antidepressivo tetracíclico, semelhante aos tricíclicos), ao contrário do dissulfiram, não apresenta potencial para provocar situações de choque cardiogênico.

Os principais efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos são os distúrbios da condução cardíaca (prolongamento do

QRS e intervalo QT ou bloqueio aurículo-ventricular). Podem ainda provocar hipotensão postural (por bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos), mas em grau ligeiro e que se reverte facilmente com fluidoterapia.

A maprotilina é, além disso, menos cardiotoxicidade que os demais antidepressivos do mesmo grupo. Mesmo em situações de sobredosagem, não estão descritos efeitos hemodinâmicos graves como choque cardiogênico, sobretudo em pacientes sem cardiopatia prévia¹⁰.

Assim, considerou-se que a contribuição da maprotilina para o quadro de falência circulatória não foi determinante e seu efeito, se presente, seria rapidamente corrigido pelas medidas terapêuticas agressivas iniciais.

O clonazepam (benzodiazepina) apresenta escassos efeitos cardiovasculares que incluem sobretudo palpitações, não apresentando ação hipotensora nem depressora cardíaca⁴.

Conclusão

A intoxicação medicamentosa com dissulfiram pode ter manifestações cardiovasculares graves, com choque cardiogênico refratário e depressão miocárdica aguda. Esses pacientes devem manter uma vigilância clínica apertada e obter uma avaliação precoce da função cardíaca. A monitorização hemodinâmica invasiva e o suporte ventilatório em ambiente de terapia intensiva podem ser necessários. A dopamina parece ser a amina com menor eficácia na abordagem do choque provocado por este fármaco.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, et al. General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur J Intern Med.* 2006; 17 (7): 485-9.
2. Wright C, Moore RD. Disulfiram treatment of alcoholism. *Am J Med.* 1990; 88: 647-55.
3. Petersen EN. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1992; 369: 7-13.
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. (eds). *Goodman & Gilman: the pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
5. Jacobsen E. Deaths of alcoholic patients treated with disulfiram. *Q J Stud Alcohol.* 1952; 13: 16-26.
6. Motte S, Vincent JL, Gillet JB, Deguate JP, Kahn RJ. Refractory hyperdynamic shock associated with alcohol and disulfiram. *Am J Emerg Med.* 1986; 4 (4): 323-5.
7. Ho MP, Yo CH, Liu CM, Chen CL, Lee C. Refractive hypotension in a patient with disulfiram-ethanol reaction. *Am J Med Sci.* 2007; 333 (1): 53-5.
8. Tottmar O, Hellstrom E. Blood pressure response to ethanol in relation to acetaldehyde levels and dopamine-beta-hydroxylase activity in rats pretreated with disulfiram, cyanamide and coprine. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1979; 45: 272-81.
9. Moller LM, Pedersen B. High-dose adrenaline in the treatment of severe hypotensive crisis caused by disulfiram ethanol reaction. *Ugeskr Laeger.* 1990; 152: 2437-8.
10. Rays J, Wajngarten M. Antidepressivos e doenças cardiovasculares. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1998; 8 (6): 11-6.