



A importância de doses maiores de naloxona no tratamento da intoxicação por metadona

Sofia Deuchande¹, Francisco Abecasis², Joana Fermeiro², Patrícia Janeiro³, Marisa Vieira², Cristina Camilo², Manuela Correia²

1. Serviço de Pediatria, Hospital de S. Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
2. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria
3. Serviço de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

Resumo

As intoxicações com opiáceos em crianças são raras, mas podem ser fatais. Apresentam-se dois casos de intoxicação por metadona, com desfechos diferentes. A primeira criança, de 33 meses de idade, necessitou de ventilação mecânica e naloxona em perfusão contínua, tendo recuperado sem sequelas. No segundo caso, uma criança de três anos, foram usados suportes ventilatório e inotrópico e foi administrada naloxona, mas ocorreu o falecimento algumas horas após o internamento. Nas duas situações um primeiro bólus de naloxona de oito microgramas por kg de peso não reverteu a intoxicação levando a atrasos diagnóstico e terapêutico. Numa criança em coma com miose e depressão respiratória, após medidas de reanimação e estabilização iniciais, deve ser considerada a hipótese de intoxicação com metadona e administrada naloxona (10 mcg/Kg). Na ausência de resposta deve repetir-se naloxona na dose de 400-800 mcg (uma a duas ampolas).

Palavras-chave: intoxicação, metadona, insuficiência respiratória, naloxona, criança.

Acta Pediatr Port 2010;41(5):211-3

The importance of higher doses of naloxone to treat methadone poisoning

Abstract

Opioid poisoning in small children is rare but can be fatal. We present two cases of methadone poisoning with different outcomes. The first child, a 33 months old girl, had ventilatory support and a continuous infusion of naloxone. She made a full recovery. In the second case, a three year-old boy had ventilatory and inotropic support and started naloxone but died a few hours after admission. In both cases an initial bolus of eight mcg/Kg of naloxone was not enough to reverse the intoxication leading to delayed diagnosis and treatment. In a

child in coma associated with respiratory depression and miosis, methadone poisoning should be considered and naloxone administered (10 mcg/Kg). In the absence of a rapid reversal of the situation, naloxone should be repeated in a dose of 400-800 mcg (one or two vials).

Key-words: poisoning, methadone, respiratory insufficiency, naloxone, child.

Acta Pediatr Port 2010;41(5):211-3

Introdução

A intoxicação por opiáceos em idade pediátrica é uma situação pouco frequente, na grande maioria acidental e raramente intencional.¹

A metadona é utilizada como terapêutica de substituição da heroína nos programas de apoio e reabilitação de toxicodependentes. A metadona é fornecida na formulação oral, em comprimidos ou solução de cloridrato de metadona a 1%, o seu efeito pode durar entre 24 a 48 horas e é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, podendo ser detectada na urina até quatro dias após a toma. Administrações repetidas têm um efeito cumulativo.²

Apresentam-se dois casos de crianças intoxicadas com metadona, que constituem um exemplo de como é fundamental formular precocemente esta hipótese diagnóstica e actuar rapidamente com a administração do antídoto naloxona em doses suficientes após estabilização inicial.

Relato de casos

Caso 1

Menina de 33 meses, trazida ao serviço de urgência por depressão do estado de consciência. Sem história familiar relevante, com antecedentes pessoais de roncopatia, tendo

Recebido: 03.10.2009

Aceite: 28.10.2010

Correspondência:

Sofia Deuchande
Serviço de Pediatria
Hospital de S. Francisco Xavier
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
sofiamsd@gmail.com

sido submetida a adenoide-amigdalectomia na véspera deste internamento. Na manhã do internamento iniciou quadro de vômitos alimentares com polidipsia, sem febre ou dejeções diarreicas. Ao princípio da tarde, foi encontrada pelos pais, inconsciente e com sialorreia. Foi transportada ao hospital, mantendo-se durante o trajecto muito prostrada, fazendo episódios de bradipneia com recuperação espontânea.

À entrada, no serviço de urgência, destacava-se ao exame objectivo: em respiração espontânea, saturação de pulso (Sp) de O₂ 97% com oxigénio suplementar a 1 a 2L/min, auscultação pulmonar com murmúrio vesicular rude e simétrico e com roncos, normotensa e com taquicardia sinusal ligeira, pulsos periféricos palpáveis, pupilas mióticas e pouco reactivas, letárgica, prostrada e sem febre. A glicemia capilar era de 301 mg/dl. O exame sumário de urina revelou glicosúria de 500 mg/dl e cetonúria de 40 mg/dl. Iniciou-se hidratação com soro fisiológico endovenoso e ficou internada em observação. Tinha períodos de agitação com choro, taquicardia sinusal e episódios de bradipneia com recuperação após estimulação.

Na avaliação analítica inicial destacava-se acidose respiratória com hiperlactacidemia (gasimetria venosa: pH 7,25, P_{CO2} 56,2 mm Hg, bicarbonato 21 mmol/l, BE -2,2, lactato 55 mg/dl) e três horas depois na gasimetria capilar: pH 7,22, p_{CO2} 62 mm Hg, bicarbonato 21,1 mmol/l, BE -2,3, lactato 20 mg/dL. Nesta altura a glicemia tinha normalizado. A pesquisa de anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, opiáceos, canabinóides e barbitúricos na urina e o doseamento de antidepressivos tricíclicos e acetaminofeno no sangue foram negativos. A radiografia de tórax evidenciava infiltrado intersticial bilateral.

Durante o internamento persistiu a depressão respiratória com episódios de diminuição dos valores de SpO₂ e cianose de recuperação espontânea cada vez mais lenta. Manteve a miose pupilar bilateral, por vezes olhar vago e tremores nos membros à manipulação. Foi administrado um bólus de 150 mcg (8 mcg/kg) de naloxona com ligeira melhoria dos tremores, mas sem alteração do restante quadro. Cerca de seis horas após o internamento, o quadro clínico agravou-se com episódio de apneia e necessidade de iniciar ventilação manual, tendo sido transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed), onde foi intubada e ventilada.

Após esclarecimento com os pais, foi confirmada a suspeita de ingestão de metadona, uma vez que a criança tinha sido encontrada com uma garrafa vazia na mão, pertencente ao tio materno, em programa de metadona.

Foram administrados mais dois bólus de naloxona, o que permitiu ser posteriormente extubada, melhorar da miose pupilar e da sonolência. No entanto ainda teve vários períodos de hiperventilação com hipoxemia pelo que se iniciou perfusão de naloxona a 10 mcg/Kg/hora, com necessidade de mais quatro bólus de 200 mcg (onze mcg/kg) de naloxona durante a primeira hora, aumentando-se depois a perfusão para 20 mcg/Kg/hora. Esta foi necessária durante cerca de doze horas.

A metadona não foi pesquisada na urina por indisponibilidade da técnica no laboratório do hospital e por não existirem dúvidas quanto ao diagnóstico. Ao terceiro dia de internamento observou-se melhoria clínica, encontrando-se consciente, eupneica, sem necessidade de aporte de oxigénio e melhoria

radiológica pulmonar. Teve alta no quinto dia de internamento sem sequelas. Foi feita abordagem social da família no sentido de prevenir novos acidentes.

Caso 2

Criança de três anos, do sexo masculino, proveniente de um contexto socioeconómico precário, sem antecedentes pessoais relevantes, que na noite do internamento ficou ao cuidado de um tio toxicodependente que se encontrava em programa de metadona. Segundo a família, a criança referiu cefaleia antes de adormecer e, pelas cinco horas, foi encontrado inconsciente na cama; noutra divisão estava uma garrafa de metadona vazia. Só pelas sete horas foi levada ao serviço de urgência do hospital local onde chegou em coma, sem reacção à dor, com cianose e esforço respiratório, broncospasmo e fervores à auscultação pulmonar, taquicárdico (FC 142 bpm), com pressão arterial (PA) de 89/50 mmHg, pupilas mióticas bilateralmente, e hiperglicemia (215mg/dl). Foi intubado e ventilado com insuflador manual e administrada naloxona na dose de 8 mcg/Kg endovenosa. Ficou progressivamente hipertenso (127/85 mmHg). Foi transportado para o hospital distrital da área de residência onde, por manutenção da depressão respiratória e instabilidade hemodinâmica, foi conectado a ventilador, tendo sido administrado bólus de soro fisiológico e iniciada perfusão de dopamina (7 mcg/Kg/min). Apresentava a pontuação de três segundo a Escala de Coma de Glasgow (ECG) e a miose bilateral evoluiu para anisocória com midríase à direita. Repetiu-se administração de naloxona (7 mcg/Kg, ev), sem melhoria clínica. Analiticamente verificou-se acidose metabólica, sem outras alterações sugestivas de hipoxia tecidual e a pesquisa de tóxicos na urina foi negativa.

Foi transferido para a UCIPed, tendo sido administrado manitol 0.5g/Kg, durante o transporte. À admissão encontrava-se em midríase fixa, com ECG de três, ausência de respiração espontânea e de reflexos do tronco cerebral, hipotérmico, taquicárdico (110-140 bpm) e hipotenso. Mantiveram-se as medidas para controlo da hipertensão intracraniana, aumentou-se a perfusão de dopamina para 11mcg/Kg/h. Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC CE) que revelou hipodensidade difusa do cerebelo e tronco, colapso parcial do IV ventrículo, edema parieto-occipital bilateral e herniação do cerebelo. Repetiu-se administração de naloxona endovenosa (bólus de 5 mcg/Kg, seguido de perfusão de 10mcg/Kg/h). A pesquisa de tóxicos na urina manteve-se negativa e não houve possibilidade técnica de dosear a metadona. A criança faleceu cerca de sete horas após a admissão.

Discussão

A intoxicação com metadona em crianças é rara, sendo necessário um elevado nível de suspeição clínica para o diagnóstico. Quando a história clínica e o exame objectivo são sugestivos é lícito administrar o antídoto naloxona, que pode salvar a vida da criança e serve como prova terapêutica se utilizada na dose correcta. Por outro lado, o doseamento na urina é realizado por um método específico, não sendo detectada na pesquisa tradicional de opiáceos. Se o pH urinário for alcalino poderá haver falsos negativos.

Em relação à primeira criança, os antecedentes cirúrgicos e a forma de apresentação clínica e laboratorial dificultaram um diagnóstico mais precoce. A hiperglicemia, glicosúria e cetonúria à entrada, acompanhadas de polidipsia poderiam sugerir cetoacidose diabética. No entanto, a evidência de acidose respiratória com lactato elevado contrariava essa hipótese e era compatível com uma situação de hipoxia-isquemia. A insuficiência respiratória aguda e hipoxia tecidual prováveis durante a permanência no domicílio justificariam estes resultados laboratoriais. A estas alterações associavam-se miose pupilar persistente, prostração e letargia de agravamento progressivo, sugestivos de intoxicação por opiáceos. As alterações radiológicas pulmonares poderão relacionar-se com algum grau de asfixia que terá ocorrido antes da chegada ao hospital.

No segundo caso clínico, a história era fortemente sugestiva de intoxicação por metadona, mas este diagnóstico foi questionado pela ausência de resposta ao bólus de naloxona. Apesar da repetição da naloxona noutra hospital, a dose foi idêntica (sete mcg/Kg) e também não houve reversão do quadro. As alterações na TC CE ainda confundiram mais o diagnóstico pois as lesões identificadas ao nível do cerebelo foram interpretadas como secundárias a uma lesão vascular. No entanto, estas alterações são compatíveis e até sugestivas de intoxicação por opiáceos³. O desfecho deste caso foi infelizmente trágico e deve alertar-nos para a necessidade de aumentar a dose de naloxona quando a situação é compatível com intoxicação e o primeiro bólus não é eficaz.

A metadona tem efeito analgésico e sedativo, mas em doses elevadas, provoca depressão da consciência, miose pupilar e depressão respiratória. Pode ainda provocar broncospasmo, bradicardia, hipotensão, taquiarritmias, edema pulmonar agudo, libertação de histamina, anafilaxia, rabdomiólise, insuficiência renal aguda e rigidez muscular.¹

A naloxona tem maior afinidade que os opiáceos para os seus receptores, impedindo a sua activação. O efeito por via endovenosa observa-se ao fim de um minuto, e o efeito clínico do bólus pode durar 45 a 70 minutos. Deve-se administrar inicialmente a dose mais baixa, para evitar os efeitos hemodinâmicos de uma reversão repentina dos efeitos do tóxico. Se esta não for eficaz, consideramos que se pode administrar com segurança uma dose de 400 a 800 mcg (uma a duas ampolas), independentemente da idade da criança. A dose máxima cumulativa é de 10 mg e se após esta dose se mantiver o quadro deverá questionar-se a etiologia^{2,4}.

Salienta-se que não se deve administrar a naloxona sem antes se iniciar um suporte ventilatório adequado para normalizar a P_{CO_2} ⁵.

Nas intoxicações graves, tendo em conta a semi-vida prolongada da metadona, pode ser iniciada perfusão contínua de naloxona (10 a 20 mcg/Kg/h) até reversão completa da depressão respiratória. Deverá ser também administrado carvão activado 1g/Kg oral ou por sonda nasogástrica, desde que a via aérea esteja protegida, o mais precocemente possível após a ingestão.²

Por fim, é importante reforçar o papel do Pediatra na educação da população para a prevenção das intoxicações. Se a solução líquida de metadona for armazenada em frascos de bebidas poderá ser facilmente confundida e ingerida inadvertidamente por crianças pequenas. A rotulagem e os fechos de segurança dos recipientes são insuficientes na prevenção da ingestão acidental em Pediatria.⁶

Conclusão

A intoxicação com metadona é potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada atempadamente. Com os casos descritos pretendem-se transmitir três ideias chave: 1 – a intoxicação por metadona deve ser sempre considerada em crianças com coma, depressão respiratória e miose; 2 – a metadona não é detectada na pesquisa tradicional de opiáceos na urina, sendo necessário um teste específico; 3 – as intoxicações mais graves podem não resolver com doses baixas de naloxona e nestes casos podem ser necessárias doses de naloxona dez vezes superiores às recomendadas habitualmente.

Referências

1. Shukla P. Opioid intoxication in children and adolescents. Acessível em www.uptodate.com, Out. 2009
2. Methadone: Pediatric drug information. Acessível em www.uptodate.com, Out. 2009
3. Anselmo M, Campos Rainho A, Vale MC, Estrada J, Valente R, Correia M, et al. Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy? *J Child Neurol* 2006; 21:618–20
4. Part 10.2: Toxicology in ECC. *Circulation*, 2005; 13: 112 (24 Suppl) IV-126-32.
5. The child with a decreased conscious level. In: *Advanced paediatric life support. The practical approach*. 4th ed. John Wiley & Sons (Wiley-Blackwell); 2005; 135-6
6. Kelly E, Drutz J, Torchia M. Prevention of poisoning in children. Acessível em www.uptodate.com, Out. 2009