

Antagonista de opioides para o tratamento do prurido associado à colestase. Relato de caso*

Opiate antagonist therapy for the cholestasis pruritus. Case report

Claudia Figueiredo Mello¹, Bil Randerson Bassetti², Helio Penna Guimarães³

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Pacientes com leptospirose podem desenvolver colestase, levando à queixa de prurido. Existem vários tratamentos propostos para o prurido, porém nenhum deles é satisfatoriamente efetivo. O objetivo deste artigo foi relatar o emprego de um antagonista opioide para o tratamento de prurido associado à colestase em paciente com leptospirose.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 51 anos, apresentou quadro de leptospirose, referindo dentre as principais queixas prurido intenso. A queixa manteve-se até o quarto dia de internação, quando se optou pela prescrição de um antagonista opioide, levando à remissão completa do quadro.

CONCLUSÃO: O sucesso da terapia no caso apresentado soma-se a outros relatos da literatura que demonstram evidências de que os antagonistas opioides são bem tolerados e reduzem significativamente o prurido associado à colestase.

Descritores: antagonista opioide, colestase, leptospirose, prurido.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Patients with leptospirosis can develop cholestasis, leading to a complaint of pruritus. There are many treatments proposed for the pruritus, however none of them is satisfactorily effective. The objective of this article is to report the use of an opiate antagonist for treatment of the pruritus associated with cholestasis in a patient with leptospirosis.

CASE REPORT: Male patient, 51 years-old, developed leptospirosis disease and refers amongst the main complaints an intense pruritus. The complaint remained until the fourth day on internment, when an opiate antagonist was introduced, leading to complete remission.

CONCLUSIONS: This therapy success in this case is adding of another medical literature reports with shows evidences that opiate antagonist is well tolerated and reduces significantly the pruritus associated with cholestasis.

Keywords: cholestasis, leptospirosis, opiate antagonist, pruritus.

INTRODUÇÃO

A colestase é um distúrbio encontrado em várias alterações hepatobiliares, que produzem obstrução biliar extra-hepática ou disfunção biliar intra-hepática. Um dos sintomas associados à colestase é o prurido, definido como uma sensação subjetiva e desagradável que leva ao desejo de atritar/coçar¹.

A patogênese do prurido na colestase ainda é incerta, mas várias hipóteses foram propostas, incluindo o acúmulo de ácidos biliares e um tônus opioide aumentado².

Em relação ao tratamento, não existe ainda um fármaco que produza alívio satisfatório do prurido associado à colestase². Neste quadro, existem várias opções terapêuticas propostas, que incluem desde resinas não absorvíveis até antibióticos².

Na leptospirose, a colestase pode ser encontrada em até 10% dos casos, em uma forma clínica de amplo espectro, frequentemente mais grave, denominada de doença de Weil. Esta forma de apresentação inclui icterícia, hemorragia, insuficiência renal e/ou disfunção neurológica³.

O objetivo deste estudo foi relatar o emprego, com sucesso, de um antagonista opioide administrado por via venosa (naloxona), para o tratamento de prurido intenso associado à colestase, em um paciente com leptospirose.

1. Médica Residente em Infectologia do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

2. Graduando da Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) – Interno do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

3. Médico da UTI do Instituto de Infectologia Emilio Ribas. Presidente do Capítulo de Medicina de Urgência da Sociedade Brasileira de Clínica Médica - SBCM. Coordenador do Centro de Ensino, Treinamento e Simulação do Hospital do Coração-CETES-HCor. Médico Diarista da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP-EPM

Apresentado em 03 de fevereiro de 2009.

Aceito para publicação em 16 de março de 2009.

Endereço para correspondência:
UTI do Instituto de Infectologia “Emilio Ribas”
Av. Dr. Arnaldo, 165 – Cerqueira César
01246-900 São Paulo, SP
PABX 3896-1200 ramal 1256
Email: claudiamello@ymail.com

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 51 anos, procedente de São Paulo-SP, iniciou com quadro de epigastralgia e mialgia intensa, principalmente nos membros. Após dois dias, passou a apresentar febre não aferida, que persistiu por cinco dias. Depois de cessada a febre, surgiram manifestações de icterícia, colúria e oligúria.

O paciente relatou que fazia trabalhos esporádicos em uma horta e que, frequentemente, detectava ratos no local. Negava antecedentes mórbitos. Ex-tabagista (5 anos/maço) e parou há 25 anos e ex-usuário de drogas ilícitas, como maconha e chá de lírio, tendo interrompido o uso há 20 anos. Negava uso de drogas injetáveis.

Chegou ao IIER após 11 dias do início dos sintomas, transferido de outro serviço com as seguintes hipóteses: leptospirose e insuficiência renal aguda, sem relato de condutas previamente adotadas neste outro serviço.

Na admissão hospitalar, apresentava-se com dor nas pernas, de leve intensidade e prurido por todo o corpo, de forte intensidade.

Os sinais vitais: pressão arterial 130 x 80 mmHg, pulso 96 bpm e frequência respiratória 22 ipm. Foram detectados como alterados ao exame físico: descorado +/4+, desidratado +/4+, ictérico 3+/4+, sufusões hemorrágicas na conjuntiva ocular e icterícia rubínica (Figura 1) e escoriações pelo corpo (Figura 2) decorrentes de atrito por prurido intenso.

Iniciou-se o tratamento com hidratação (solução salina fisiológica), antibioticoterapia (penicilina) e anti-histamínicos (fenoxifenadina 180 mg pela manhã e hidroxizina 25 mg à noite). Ainda no primeiro dia de internação o paciente foi submetido à hemodiálise.

O diagnóstico de leptospirose foi confirmado através de sorologia positiva (ELISA-IgM).

No quarto dia de internação, como o paciente mantinha prurido intenso, apesar da melhora da função renal (Tabela 1) e do tratamento com anti-histamínicos; foi introduzido, então, naloxona (*bolus* de 0,4 mg + dose de 0,1 µg/kg/min) após previa revisão da literatura para conduta em casos de prurido refratário. Após algumas horas do início de infu-

são da medicação, o paciente já referia melhora completa do prurido.

O antagonista opioide foi suspenso após 48 horas e o paciente manteve-se assintomático até o final da internação.

DISCUSSÃO

O prurido é a forma mais comum de acometimento sintomático da pele por diversas causas e existem várias terapias disponíveis, embora nenhuma delas seja altamente efetiva, independente de sua etiologia¹.

No caso do paciente em questão, o tratamento inicial feito com anti-histamínicos, fármacos tradicionalmente usados para o tratamento do prurido de etiologia alérgica. É reconhecido que o edema e o eritema encontrados juntos com o prurido secundário à liberação de histamina são mecanismos ausentes na pele dos pacientes com colestase. Neste cenário, a despeito de seu frequente uso, os anti-histamínicos não aparentam ter efeito na melhora do prurido da colestase⁴.

Em relação ao prurido da colestase, os fármacos mais indicados são as resinas não absorvíveis, como a colestiramina e o colestipol, que apresentam limitação de custos e disponibilidade, em alguns hospitais do Brasil. Embora esta seja uma terapêutica adequada para este tipo de prurido, ainda são necessários estudos clínicos de evidência sólida e robusta que comprovem sua qualidade e eficácia⁴.

Na busca por novas alternativas terapêuticas para o prurido, estudos controlados como os de Bigliardi e col. foram realizados observando o efeito dos antagonistas opioides em diferentes apresentações de prurido por diversas etiologias¹. Esses mesmos autores em estudo clínico duplamente encoberto e aleatório, compararam a eficácia da aplicação tópica de um creme de naltrexona 1% *versus* placebo em um grupo de 40 pacientes com dermatite atópica e prurido crônico de forte intensidade. Foi observada vantagem significativa do naltrexona tópico quando comparado ao placebo, tanto em relação à melhora dos sintomas (seu efeito foi 29,7% melhor do que o observado com o placebo), quanto à rapidez com que isso ocorria (a formulação tópica com

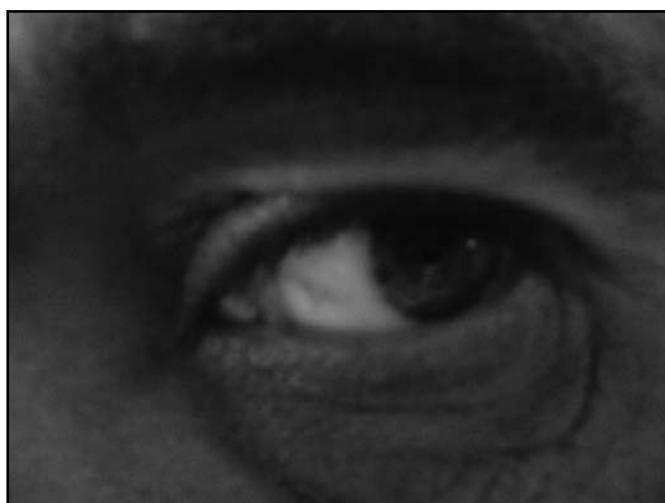


Figura 1 – Icterícia rubínica



Figura 2 – Escoriações decorrentes do prurido

Tabela 1 – Evolução dos exames laboratoriais (dosagens séricas)

	1º DIH	2º DIH	3º DIH	4º DIH	5º DIH	6º DIH
Hemoglobina	11,1	9,7	8,5	8,1	7,2	7
Hematócrito	34,8	29,8	26,1	24,1	22	
Leucócitos	14100	14600	12100	12700	9500	8100
Metamielócitos		3	1			
Bastonetes	2	6	4	3	1	2
Segmentados	74	65	67	77	56	50
Eosinófilos	2	7	11	8	16	19
Linfócitos típicos	14	14	9	6	19	26
Linfócitos atípicos	1					
Monócitos	7	5	8	6	7	3
Plaquetas	139000		147000	209000	624000	355000
Sódio	129	133	137	139	138	137
Potássio	3,9	4,2	5	4,4	4,3	4,1
Uréia	283	142	123	95	86	65
Creatinina	9,9	4,9	3,7	2,9	2,6	1,9
Magnésio	2,3		1,7			
Cloro	93	100	106	109	108	106
Glicose		86	100	105	88	86
Fósforo	6,3	5	3,8			4
TGO	97	78				
TGP	113	90				
Proteínas totais	6,7					
Albumina	2,7					
Fosfatase alcalina	90		73		74	
Gama GT	57		35		37	
DHL	568		470		453	
Bilirrubina total	26,67	18,31	15,02		12,68	12,9
Bilirrubina direta	14,07	10,07	7,3		6,3	5,98
Bilirrubina indireta		8,87	7,72		6,38	6,92
CPK	768		677	444	391	420
PCR	3,51				1,35	

DIH = dia de internação hospitalar

naltrexona levou em média 46 min para reduzir os sintomas de prurido, enquanto o placebo levou em média 76 min)¹.

Tandon e col. em metanálise publicada em 2007, avaliaram a eficácia e segurança dos antagonistas opioides no tratamento do prurido da colestase, demonstrando que este tipo de fármaco reduz significativamente o prurido (SMD -0,68, IC95% de -1,19 até -0,17)⁵.

Os antagonistas opioides são aparentemente bem tolerados, sendo os efeitos colaterais mais comuns a cefaléia e a náusea⁶. Uma reação semelhante à síndrome de abstinência opioide (anorexia, náusea, dor abdominal e palidez) pode ser observada com o uso de antagonistas opioides, mas infusões inicialmente pequenas e progressivamente maiores de naloxona podem evitar este efeito colateral⁷. Também foram relatados casos em que houve perda do controle da dor resultante de outras doenças⁸.

CONCLUSÃO

A terapêutica com antagonista opioide foi considerada por refratariedade do prurido e o resultado foi plenamente satisfatório, sem efeito colateral do fármaco e com completo alívio dos sintomas. Há evidências na literatura para uso destes fármacos em situações como as descritas com sucesso, com atenção especial aos potenciais eventos adversos e a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:979-988.
2. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis*, 2008;12:385-406.
3. Goldman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna. [tradução de Kemper A, et al.] – Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
4. Bergasa NV. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis*, 2008;12:219-234.
5. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1528-1536.
6. Chang Y, Golkar L. The use of naltrexone in the management of severe generalized pruritus in biliary atresia: report of a case. *Pediatr Dermatol*, 2008;25:403-404.
7. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM*, 2002;95:547-552.
8. McRae CA, Prince MI, Hudson M, et al. Pain as a complication of use of opiate antagonists for symptom control in cholestasis. *Gastroenterology*, 2003;125:591-596.