

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NA INTOXICAÇÃO DE LACTENTES PELA ASSOCIAÇÃO DIMETICONA E HOMATROPINA

Relato de 6 casos

Vicente José Assencio-Ferreira¹

RESUMO - Objetivo: alertar que o uso da associação dimeticona/homatropina (Espasmo Luftal®) em recém-nascidos e lactentes de até dois meses, pode causar episódios disfuncionais transitórios extrapiramidais. **Método:** relato de 6 casos de crianças com menos de 2 meses, em uso diário da associação dimeticona/homatropina, que apresentaram sintomas agudos caracterizados por crises repetidas de curta duração com desvio tônico da cabeça para trás (opistótono), desvio do olhos para cima com olhar fixo e expressão de terror, postura mantida em hipertonia extensora dos 4 membros e emissão de choro e/ou sons guturais. **Resultados:** os sintomas extrapiramidais desapareceram (e não retornaram) após a suspensão da associação dimeticona/homatropina. Não foram constatadas anormalidades no exame neurológico, eletrencefalograma e provas sanguíneas. **Conclusões:** a associação dimeticona/homatropina pode determinar em crianças com menos de 2 meses, quadro disfuncional dos gânglios da base. É importante diferenciá-lo das crises epiléticas generalizadas, a fim de se evitar a utilização, errônea, de drogas antiepiléticas.

PALAVRAS-CHAVE: cólica do lactente, dimeticona, homatropina, intoxicação, sistema nervoso central, sintomas extrapiramidais.

Neurological manifestations in the intoxication of infants by dimethicone plus homatropine: report of 6 cases

ABSTRACT - Objective: to alert that use of dimethicone plus homatropine in infants up to two months, may cause episodes of transitory extrapyramidal disturbances. **Method:** report 6 infants up to two months old, in daily use of dimethicone plus homatropine, that presented typical symptoms of the basal ganglia dysfunction, characterized by repeated crisis of short duration with tonic back shift of the head (opisthotonos), deviation of the eyes upward with looking fixed and terror expression, maintained in extending hipertonia posture of the 4 members and cry and/or guttural sounds emission. **Results:** the extrapyramidal symptoms disappeared (and did not return) after interruption of dimethicone plus homatropine. Abnormalities were not verified in neurological examination, EEG and blood tests. **Conclusions:** the associated dimethicone/homatropine can produce in infants with less than 2 months, basal ganglia disturbances. The differentiation of these symptoms with the widespread epileptic crisis is essential, in order to avoid the erroneous use of antiepileptic drugs.

KEY WORDS: infantile colic, dimethicone, homatropine, intoxication, central nervous system, extrapyramidal symptoms.

A cólica abdominal do lactente é um dos sintomas mais frequentes que levam crianças de até 3 meses de idade ao pediatra. Na maioria das vezes não se encontra uma causa orgânica e o sintoma é tratado como idiopático, sem causa definida. Em nosso meio, muitos pediatras recomendam o uso da associação dimeticona e homatropina (Espasmo

Luftal®) para aliviar a dor, uma vez que a dimeticona age diminuindo ou eliminando os gases intestinais e a homatropina tem ação antiespasmódica. Weiderpass et al.¹ estudaram a epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida num centro urbano do Sul do Brasil e verificaram que cerca de 70% dos lactentes de até 3 me-

Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU): ¹Doutor em Medicina (área de concentração Neurologia) pela Universidade de São Paulo (USP), Professor Titular Colaborador da Faculdade de Medicina da UNITAU.

Recebido 19 setembro 2000, recebido na forma final 10 novembro 2000. Aceito 13 novembro 2000.

Dr. Vicente José Assencio Ferreira - Avenida São João 1770 - 12242-000 São José dos Campos SP - Brasil. FAX: 12 321 3277. E-mail: vicasfer@iconet.com.br

ses de idade consumiam medicamentos, sob orientação médica ou por iniciativa materna. Verificaram, ainda, que logo atrás do cloreto de benzalcônio diluído em soro fisiológico (Rinossoro®), o uso da associação dimeticona/homatropina é a segunda mais frequente prescrição médica.

Os estudos que exaustivamente avaliam a eficácia desta associação no controle das cólicas dos lactentes, chegam à mesma conclusão: não é possível afirmar que o uso de qualquer droga possa eliminar ou mesmo diminuir a cólica abdominal do lactente²⁻⁷.

A dimeticona é um óleo inerte de silicone com propriedades de aderir-se à pele e ser repelente à água. Tem ainda propriedades protetoras sobre o trato gastrointestinal e ação adsorvente. É considerada como adjuvante no tratamento de condições em que o gás localizado no trato intestinal é um problema, como na flatulência, distensão gasosa pós-cirúrgica e para eliminar gases que possam dificultar a interpretação de exames radiográficos abdominais. É reconhecida como sendo fisiologicamente inerte e sem toxicidade por não ser absorvida pela mucosa gastrointestinal, sendo utilizada somente por via oral, na forma de solução ou comprimido. A dose em adultos é de 150 a 400 mg por dia e não estabelecida em crianças⁸.

A homatropina é um composto semissintético derivado da atropina, no qual é adicionado um segundo radical metil, originando o metilbrometo de homatropina. É dez vezes menos potente do que a atropina na ação muscarínica e quatro vezes mais potente como agente de bloqueio ganglionar⁹. Pode ter um melhor uso terapêutico do que a atropina pois apresenta menos efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central (SNC), mesmo com doses maiores, pois tem mínima capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica^{9,10}. É utilizada, frequentemente, em distúrbios gastrointestinais como antiespasmódico, agindo diretamente sobre o músculo liso. A dose para adultos, por via oral, é 12 a 16 mg por dia e na criança é 0,1 mg/kg/dia. Pode determinar como efeitos adversos: rubor facial, constipação, retenção urinária, diminuição da sudorese e da secreção lacrimal, secura na boca, irritabilidade, dilatação pupilar, entre outros sintomas dependentes da ação anticolinérgica⁹.

Rengstorff e Doughty¹¹ relataram as possíveis complicações neurológicas determinadas pelo uso oftalmológico de cicloplégicos e midríaticos (incluindo a homatropina). A sintomatologia incluía desde cefaléia, tremor, fraqueza e sonolência, até confusão, alucinação, disartria, ataxia, crises epiléticas,

coma e morte. Tune et al.¹² e Reilly et al.¹³ chamam a atenção dos oftalmologistas para a possibilidade de ocorrerem manifestações de intoxicação do SNC, determinando quadro de delírio prolongado, alucinações, disartria e mania, com o uso tópico ocular de homatropina, mesmo em concentrações a 5%.

Não se encontrou qualquer referência de que a dimeticona e a homatropina, associados ou isoladamente, administrados *por via oral*, possam determinar sinais agudos e transitórios de comprometimento disfuncional dos gânglios da base ou crises epiléticas.

CASOS

Na Tabela estão descritas as 6 crianças com menos de 2 meses que utilizaram a associação dimeticona/homatropina e apresentaram quadro clínico neurológico de disfunção transitória dos núcleos ou gânglios da base. Todas foram submetidas a exames sanguíneos para determinação sérica dos eletrólitos, glicemia, funções renais e hepáticas, que não evidenciaram anormalidades. O eletrencefalograma estava normal em todos os casos e a tomografia computadorizada craniana foi realizada apenas no Caso 6 e não evidenciou qualquer alteração. No Caso 1, além do uso de 36 gotas da associação dimeticona/homatropina, foram oferecidas mais 15 gotas de dimeticona no período de 24 horas, o que determinou piora do quadro inicial, com acentuação da sintomatologia extrapiramidal e sonolência entre as crises.

DISCUSSÃO

Os sinais extrapiramidais observados nestes 6 lactentes não deixam dúvida de que dependeram da intoxicação ou hipersensibilidade à associação dimeticona e homatropina pois eram os únicos medicamentos em comum que vinham sendo utilizados de forma aguda ou subaguda. A presença de rubor e midríase nos 6 casos, reforçam a hipótese de que a homatropina deva ser incriminada pelo comprometimento dos gânglios ou núcleos da base, pois estes sintomas anticolinérgicos frequentemente estão presentes como efeitos colaterais em pacientes intoxicados ou com exagerada sensibilidade a droga. Os sintomas extrapiramidais, classicamente, são observados quando da intoxicação ou hipersensibilidade a antieméticos como a metoclopramida e bromoprida¹⁴, mas sem a concomitância de sinais anticolinérgicos.

Na revisão bibliográfica realizada, nada foi encontrado referente à ocorrência de sintomas extrapiramidais em lactentes utilizando, por via oral, dimeticona e homatropina, isoladamente ou combinada (como o observado nestes 6 casos). Já com o uso de homatropina por via ocular, com intenção de

Tabela. Relato sumário das 6 crianças com menos de 2 meses, que apresentaram manifestações neurológicas na vigência do uso oral da associação dimeticona/homatropina.

Caso/idade peso	Gotas de D+H /tempo	Exame clínico-neurológico	Diagnóstico inicial
1. ♂ 58 dias 4580g	36 em 24 hs + 15 gotas D	opistótono, desvio do olhar conjugado para cima, extensão hipertônica dos 4 membros, emissão de sons guturais, choro inarticulado, rubor facial, sonolência acentuada entre as crises.	crises epilépticas
2. ♂ 56 dias 4500g	15 em 12 hs	hiperexcitabilidade, tremor nos pés e mãos, opistótono, desvio dos olhos para cima, pupilas dilatadas, choro intenso, expressão de terror.	síndrome da criança hiperexcitada
3. ♂ 24 dias 3700g	22 em 12 hs	opistótono, olhar fixo, choro contínuo associado a grunhidos, hipertonia extensora dos 4 membros, midríase, rubor facial, sonolência entre as crises.	não foi levantada hipótese
4. ♂ 30 dias 4200g	20 em 12 hs	desvio do olhar para cima, midríase, respiração entrecortada, emissão de sons guturais, face avermelhada, desvio não mantido da cabeça para trás.	crises epilépticas
5. ♂ 17 dias/ 3500g	28 em 24 hs	choro constante e intenso, olhar fixo, pupilas dilatadas, rubor facial, hipertonia extensora dos 4 membros, opistótono, feições de terror.	crises epilépticas
6. ♀ 37 dias 4800g	30 em 24 hs	choro constante, sem perda da consciência, expressão de terror, pupilas dilatadas, opistótono, membros em hiperextensão, rubor facial.	encefalite herpética e crises epilépticas

D, dimeticona; H, homatropina; g, gramas; hs: horas.

determinar midríase transitória para a realização de exame de fundo de olho, existem descrições pormenorizadas da ocorrência de sinais neurológicos tóxicos, principalmente alucinações e disartria^{12, 13}, mesmo quando se utilizam doses adequadas. Há referência, ainda, da observação de tremores e até crises epilépticas¹¹, sugeridos como sintomas de hipersensibilidade individual.

Deve-se acreditar que a dimeticona não pode ser incriminada como droga determinante desta sintomatologia tóxica pois não é absorvida quando oferecida por via oral. Entretanto, no Caso 1, houve importante piora sintomatológica após o acréscimo da sua apresentação não associada. Pode-se supor que a maior dose de dimeticona tenha oferecido condição facilitadora de maior absorção da homatropina? O mais adequado é considerar a associação dimeticona/homatropina como a mais provável causa dos sinais tóxicos observados nestes lactentes de até dois meses de vida.

Os Casos 1, 4, 5 e 6 receberam diagnóstico inicial de crises epilépticas e foram medicados com diazepam, seguido de fenobarbital, sem contudo conseguir-se o controle do transtorno neurológico. Esta confusão, frequentemente, ocorre também em crianças intoxicadas com antieméticos derivados da benzamida.

Conclusões

1) A associação dimeticona/homatropina pode ser responsabilizada pela sintomatologia tóxica ou de hipersensibilidade observados nestes 6 lactentes porque:

- eram as únicas medicações comuns aos 6 lactentes;
- os exames laboratoriais não demonstraram a existência de qualquer alteração nos eletrólitos, glicemia, hemograma, função renal ou hepática;
- não existia qualquer indício clínico que sugerisse qualquer alteração metabólica, como acidose ou erro inato do metabolismo;

- d) houve desaparecimento e não retorno da sintomatologia com a retirada das drogas;
- e) não se observou alterações neurológicas e eletrencefalográficas no seguimento destas crianças.

2) A sintomatologia observada, dependente de comprometimento transitório dos núcleos ou gânglios da base, é facilmente confundida com crises epiléticas, levando à utilização errônea de antiepiléticos. Em lactentes de até 2 meses de idade, a não resposta ao uso de diazepam, deve sugerir que o episódio neurológico disfuncional possa ser intoxicação extrapiramidal e não crise epilética.

3) Estabelecer como rotina o questionamento da administração da associação dimeticona/homatropina em lactentes abaixo de 2 meses que apresentem transtorno neurológico agudo convulsivo ou não convulsivo.

4) Para melhor esclarecimento e confirmação causal deste quadro tóxico é necessário estabelecer protocolo de atendimento dos lactentes sintomáticos, determinando o nível sérico de homatropina e, também, da dimeticona, que apesar de ser considerada como atóxica por não ser absorvida por via gastrointestinal, pouco se sabe da sua absorção em lactentes muito jovens, abaixo de 2 meses.

REFERÊNCIAS

1. Weiderpass E, Béria JU, Barros FC, Victoria CG, Tomasi E, Halpern R. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do Sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1998;32:335-344.
2. Hakansson A, Petersson C. Drug consumption during the first 18 months of life of infants from smoking and non-smoking families. *Br J Gen Pract* 1992;42:362-365.
3. Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316:1563-1569.
4. Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, Young PC. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 1994;94:29-34.
5. O'Donovan JC, Bradstock AS Jr. The failure of conventional drug therapy in the management of infantile colic. *Am J Dis Child* 1979;133:999-1001.
6. Savino F, Oggero R. Trattamento delle coliche gassose del lattante. *Minerva Pediatr* 1996;48:313-319.
7. Wiberg JM, Nordsteen J, Nilsson N. The short-term effect of spinal manipulation in the treatment of infantile colic: a randomized controlled clinical trial with a blinded observer. *J Manipulative Physiol* 1999;22:517-522.
8. Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9.Ed. New York: McGraw-Hill, 1996:901-915.
9. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9.Ed. New York: McGraw-Hill, 1996:141-160.
10. Donoso AO, Bacha JC. Role of the blood-brain in the anticholinergic differential effects on LH and prolactin release in proestrous rats. *J Neural Transm* 1975;37:155-164.
11. Rengstorff RH, Doughty CB. Mydriatic and cycloplegic drugs: a review of ocular and systemic complications. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:162-177.
12. Tune LE, Bylsma FW, Hilt DC. Anticholinergic delirium caused by topical homatropine ophthalmologic solution: confirmation by anticholinergic radioreceptor assay in two cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:195-197.
13. Reilly KM, Chan L, Mehta NJ, Salluzzo RF. Systemic toxicity from ocular homatropine. *Acad Emerg Med* 1996;3:868-871.
14. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9.Ed. New York: McGraw-Hill, 1996:917-936.