

## DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS E ELECTROLÍTICOS EM NEFRÓTICO APÓS DIURESE RÁPIDA PROVOCADA PELO ACTH

HEDDA ARMINANTE DE OLIVEIRA PENNA \*

MARIA APARECIDA SALGADO CESAR \*\*

ANTRANIK MANISSADJIAN \*

GUILHERME MATTAR \*\*

Distúrbios psíquicos e neurológicos vêm sendo observados em pacientes submetidos a tratamento pelo ACTH e pela cortisona, desde o início do empêgo terapêutico dêsses hormônios.

Em 1949, Boland e Headley<sup>1</sup> verificaram que a cortisona é capaz de produzir alterações no electrencefalograma. Em 1950, Soffer e col.<sup>2</sup> observaram 6 casos com distúrbios psíquicos e 4 com síndrome convulsiva entre 34 pacientes com lupus eritematoso tratados pelo ACTH e pela cortisona. Hoefler e Glaser<sup>3</sup> publicaram, em 1950, resultados de investigação sistematizada feita em 15 pacientes com doenças diversas, submetidos a tratamento com ACTH; em 13 casos observaram alterações electrencefalográficas e em 10 assinalaram distúrbios neuropsíquicos; puderam êstes autores observar correlação entre o aparecimento de perturbações mentais e a presença de anormalidade nos electrencefalogramas; entretanto, não encontraram relação entre alterações do electrencefalograma e os níveis de electrólitos sanguíneos. Em 1951, Lowell e col.<sup>4</sup> relataram o aparecimento de convulsões em paciente com asma brônquica tratado pela cortisona; nesse caso ocorreram alterações transitórias do electrencefalograma, permanecendo normal a electro-litemia. Dorfman e col.<sup>5</sup> observaram, em 1951, a instalação de estado de mal epilêptico em três crianças de um grupo de 40 tratadas pelo ACTH e um caso de convulsão isolada em criança durante o uso de cortisona; os três pacientes tratados com ACTH permaneceram com anormalidades electrencefalográficas, sendo que em um, além de apraxia e afasia, persistiu a síndrome convulsiva. Bonham<sup>6</sup> relatou, em 1953, o caso de um paciente falecido após o uso de ACTH e cortisona, com alucinações, euforia, confusão mental e convulsões generalizadas, não tendo o exame anátomo-patológico do sistema nervoso trazido explicação para o advento dessa sintomatologia.

Entre nós, Julião, Assis e Pereira Gomes<sup>7</sup> relataram, em 1953, o caso de criança de 8 anos, portadora de síndrome nefrótica, que apresentou durante o tratamento com ACTH, cefaléia intensa, elevação acentuada da

---

Trabalho da Clínica Pediátrica da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. Pedro de Alcântara), apresentado ao Departamento de Pediatria da Associação Paulista de Medicina em 12 novembro 1958. \* Assistente. \*\* Médico residente.

pressão arterial, síndrome convulsiva e coma; êsse paciente apresentou, como seqüelas, agnosia visual com provável hemianopsia homônima lateral direita, atrofia temporal da papila esquerda e anormalidades persistentes do electrencefalograma.

Greenman e col.<sup>8</sup> observaram, em 1955, 3 casos de hiponatremia num grupo de 30 crianças nefróticas tratadas com ACTH e dieta pobre em sódio. Dêsses 3 casos, 2 apresentaram convulsões e hipertensão arterial; em um dos últimos, em que havia atrofia cerebral residual, foi observada, além da hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia e alcalose. Em 1958, Scaglione<sup>9</sup> relatou 2 casos relativos a crianças com síndrome nefrótica, nas quais se instalaram graves perturbações do sistema nervoso central, na fase de diurese rápida conseqüente a tratamento por esteróides supra-renais; um dos casos foi tratado com ACTH endovenoso e o paciente apresentou hipocalemia, hipocloremia, alcalose e coma, tendo permanecido com seqüelas representadas por síndrome convulsiva e retardo intelectual; a outra criança, tratada com prednisona, apresentou hipocalemia, hipocloremia, alcalose, convulsões, coma e alterações electrencefalográficas, permanecendo com episódios ocasionais de tipo paranóide e anormalidades no electrencefalograma.

## OBSERVAÇÃO

A. K., com 10 anos de idade, sexo masculino, brasileiro, raça amarela, internado em 6-2-1958 (Reg. Geral 449.453) com o diagnóstico de síndrome nefrótica. Há dois anos o paciente apresentou edema palpebral, logo generalizado; há seis meses vem apresentando ascite. *História familiar* — O paciente tem irmão de oito anos portador de doença semelhante. *Exame clínico* — Criança em mau estado geral, acentuadamente pálida, apresentando edema generalizado, sinais físicos de derrame pleural esquerdo e sinais de ascite. Pêso 32 kg. Pressão arterial 110-90 mm Hg.

*Exames de laboratório* — *Colesterolemia* 495 mg/100 ml de sôro. *Calcemia* 3,7 mEq/l. *Fósforo inorgânico no sôro* 4,6 mg/100 ml. *Uréia* 11 mg/100 ml. *Glicemia* 106 mg/100 ml. *Proteinemia total* 3,1 g/100 ml. *Sôro-albuminas* 1,7 g/ml. *Sôro-globulinas* 1,4 g/ml. *Lipóides birrefringentes presentes na urina*. *Proteinúria* 10 g/l. *Sedimento urinário*: 4 hemácias e 2 leucócitos por campo.

Tendo os exames de laboratório confirmado o diagnóstico clínico, foi o paciente, a partir de 19 março 1958, submetido a tratamento pelo ACTH, ao lado de dieta pobre em sódio e de cloreto de potássio, nas doses que se vêem no quadro 1.

DATA	ACTH	ClK	DIETA
19/3/1957 →			
26/3/1957 →	25 mg 6/6hs IM	3g	130mg Na por dia
27/3/1957 →	25 mg 8/8hs	3g	idem
28/3/1957 →	25 mg 12/12hs		
29/3/1957 →	25mg		
29/3/1957 →	suspensão	suspensão	idem
TOTAL 825mg			

Quadro 1 — Caso A. K. Esquema do tratamento hormonal a que foi submetido o paciente.

A dose total de ACTH recebida pelo paciente, por via intramuscular, foi de 825 mg.

No 4º dia de tratamento, iniciou-se diurese abundante e, ao mesmo tempo, surgiu leve diarreia. No 8º dia de tratamento foram observadas extrassístoles em salva, o que levou à redução das doses de hormônio, que foi suspenso no 11º dia. No 10º dia, manifestaram-se convulsões tônico-clônicas, localizadas inicialmente no membro superior esquerdo, depois generalizadas; nessa ocasião, a pressão arterial do paciente era de 120-80 mm Hg; no período pós-convulsivo imediato foram observados nistagmo e desvio conjugado dos olhos e cabeça para a esquerda. Oito horas após a primeira crise convulsiva, o paciente queixava-se de tonturas, mostrava-se apático, respondia monossilábicamente a perguntas; a ausculta cardíaca revelava galope e a pressão arterial era de 110-90 mm Hg. Foi iniciada, então, a digitalização. Nesse dia foram feitos os seguintes exames subsidiários: *Electrocardiograma*, que sugeriu haver zona elêtricamente inativável na parede livre do ventrículo esquerdo, com lesão subepicárdica (fig. 1); *Natremia* 146 mEq/l; *Potassiemia* 5,3 mEq/l; *Cloremia* 100 mEq/l; *Reserva alcalina* 21 mEq/l. Nesse dia, o exame dos fundos oculares resultou normal.

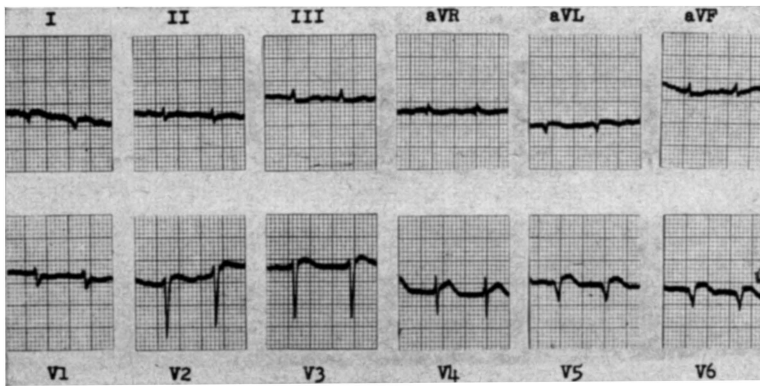


Fig. 1 — Caso A. K. Primeiro electrocardiograma, obtido em 28-3-58, no início da sintomatologia, mostrando sinais sugestivos de área de isquemia na parede livre do ventrículo esquerdo.

No dia seguinte a criança estava inconsciente, tendo apresentado várias convulsões localizadas na mão e comissura labial direita; continuava com ritmo de galope e ritmo respiratório irregular, com várias crises de apnéia; pressão arterial sistólica de 98 mm Hg, não tendo sido obtida a pressão diastólica; diurese de 1.500 ml. Foi iniciada terapêutica com fenobarbital; a alimentação foi suspensa, passando o paciente a receber suprimento calórico por via parenteral.

No 13º dia, novo electrocardiograma mostrou alteração primária da repolarização ventricular (fig. 2); hematócrito 32%; fundos oculares normais; exame do líquido cefalorraquidiano inteiramente normal; diurese de 1.500 ml. Dosagens de electrólitos revelaram: *Natremia* 132,5 mEq/l; *Potassiemia* 3 mEq/l; *Cloremia* 95 mEq/l; *Reserva alcalina* 26,6 mEq/l.

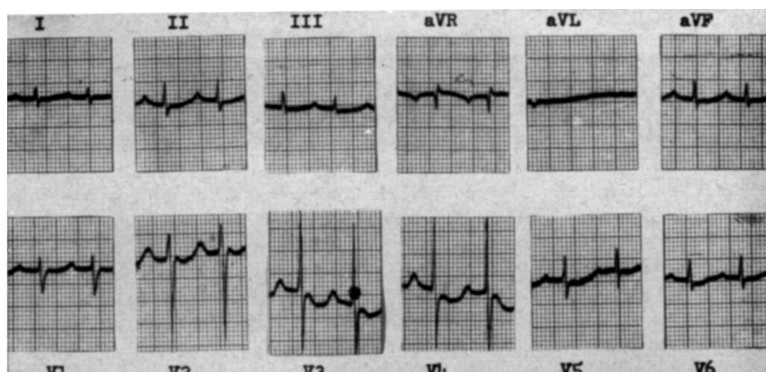


Fig. 2 — Caso A. K. Electrocardiograma feito em 31-3-58, mostrando sinais de alteração primária da repolarização ventricular.

No dia seguinte, estando o paciente ainda inconsciente, foi feito *electrencefalograma*, que revelou anormalidade contínua, difusa, constituída por ondas  $\delta$  de grande amplitude, com frequência de 1,5 a 3 ciclos por segundo; havia moderada assimetria entre as áreas anteriores dos hemisférios, sendo a amplitude das ondas menor à direita; em conclusão, o *electrencefalograma* mostrou sinais de intenso sofrimento cerebral difuso (fig. 3). As dosagens de electrólitos nesse dia revelaram: *Natremia* 140 mEq/l; *Potassiemia* 2,65 mEq/l; *Cloremia* 78 mEq/l; *Reserva alcalina* 34 mEq/l.

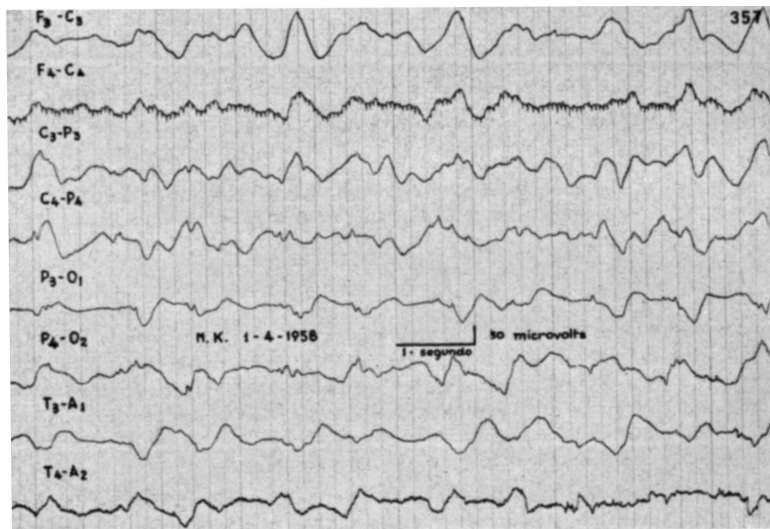


Fig. 3 — Caso A. K. *Electrencefalograma* obtido durante o coma, mostrando intenso sofrimento cerebral direito difuso.

No 15º dia, a diurese foi de 900 ml e os electrólitos estavam nos seguintes níveis: *Natremia* 128 mEq/l; *Potassiemia* 3,3 mEq/l; *Reserva alcalina* 26,6 mEq/l. No 16º dia a *reserva alcalina* era de 24,4 mEq/l.

Os edemas foram gradualmente desaparecendo, mantendo-se a diurese em torno de 1.000 ml diários; ao mesmo tempo, o paciente tornou-se gradativamente caquético, surgindo grandes escaras de decúbito.

No 21º dia foi reiniciada alimentação, por sonda gástrica, passando a criança a receber dieta normocloretada, hiperprotéica e hipercalórica. O exame neurológico mostrou paciente inconsciente, não reagindo aos estímulos, permanecendo no decúbito em que era colocado; movimentos inconstantes de rotação da cabeça, de abertura e fechamento das pálpebras e de abdução e adução do membro inferior direito; reflexos tricipital e estilo-radial, esboçados; reflexos patelares e aquilianos ausentes; reflexo cutâneo-plantar em flexão; hipotonia generalizada.

No 32º dia já o paciente estava semiconsciente, obedecendo a ordens simples; assumia expressões mímicas grotescas, articulava palavras desconexas, chorava e ria imotivadamente; realizava, espontaneamente, movimentos de pequena amplitude com os membros superiores; só movimentava os membros inferiores quando estimulado; incontinência esfíncteriana.

No 48º dia o paciente estava consciente, obedecendo a ordens; não reconhecia letras; não reconhecia objetos e certas pessoas; não conseguia escrever; crises de alegria imotivada; mantinha os membros inferiores em semiflexão; realizava movimentos, porém não estendia totalmente os membros inferiores; movimentos da mão direita com amplitude diminuída; força muscular diminuída à direita; reflexos profundos presentes e simétricos; reflexos superficiais normais.

Durante o período de desequilíbrio electrolítico, o paciente recebeu parenteralmente água e os electrólitos adequados para tentar corrigi-lo. Três meses após, os exames de laboratório mostravam os seguintes resultados: *Colesterol* 268 mg/100 ml de soro; *Proteinemia total* 5,7 g/100 ml; *Soro-albuminemia* 3,7 g/100 ml; *Soro-globulinemia* 2,0 g/100 ml; *Proteinúria* 9,0 g/l. *Sedimento urinário*: 30 hemácias, 5 leucócitos e 3 cilindros grosseiramente granulados por campo.

Nessa ocasião foi iniciado tratamento no Serviço de Reabilitação da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas. Foi repetido o *electrencefalograma* 5 meses após o primeiro: assimetria entre os hemisférios, com anormalidade à esquerda (fig. 4). *Pneumencefalografia*, realizada por injeção de 60 cm<sup>3</sup> de ar por via lombar: sinais de atrofia cerebral difusa. Nessa mesma ocasião, foi realizada *biopsia percutânea do rim direito* que revelou quadro histológico de glomerulonefrite membranosa, havendo, porém, algumas lesões glomerulares sugestivas de processo em cronificação (hialinização). *Exame neuro-ocular*, feito a esta altura, revelou hemianopsia homônima lateral direita, tendendo à congruência, devida a lesão localizada à esquerda, provavelmente no terço anterior ou médio das radiações ópticas.

O paciente continuou a apresentar melhora gradual e progressiva, embora lenta, do quadro neurológico e do estado geral. Mantido sob a ação do fenobarbital não teve convulsões, que reapareciam a qualquer tentativa para diminuição da dose do medicamento.

A diurese vinha se mantendo em torno de 1.000 ml diários até 3 meses após o início do tratamento, porém, começou a diminuir nessa época. Foi, por esse motivo, iniciada terapêutica com prednisona na dose de 15 mg por dia e clortiazida, na dose de 500 mg diários, enquanto que a dieta foi modificada no sentido de ser diminuída a administração de sódio. Ao lado dessa terapêutica foi reiniciada a administração de cloreto de potássio por via oral, na dose de 2 g diárias.

Oito meses após a internação, o exame neurológico mostrou: criança orientada auto e alopsiquicamente, com amnésia parcial; ocasionalmente mostra sinais de agressividade; não há distúrbio da palavra; agrafia e alexia; agnosia visual parcial; praxia parcialmente prejudicada na mão direita; atitude indiferente; equilíbrio

normal; marcha cautelosa; motricidade voluntária diminuída apenas na mão direita; movimentação passiva normal; dismetria no membro superior direito, onde há decomposição de movimentos; reflexos patelares, aquilianos e tricipitais, vivos e simétricos; sensibilidades tátil, barognóstica e estereognóstica comprometidas apenas na mão direita. Hipotonia muscular ainda evidente, porém muito mais acentuada do que nos exames anteriores.

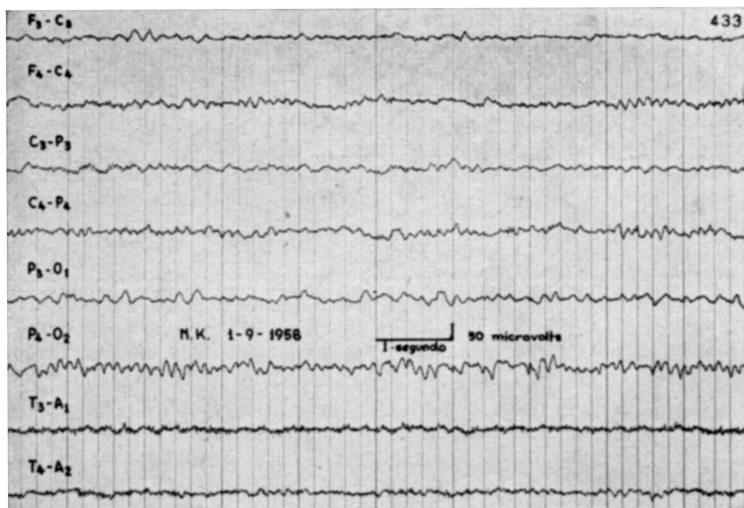


Fig. 4 — Caso A. K. Segundo electrencefalograma, obtido 5 meses após o primeiro, mostrando assimetria entre os dois hemisférios e anormalidade à esquerda.

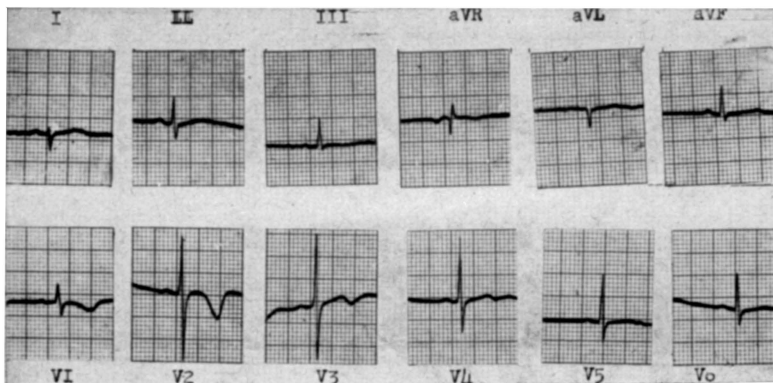


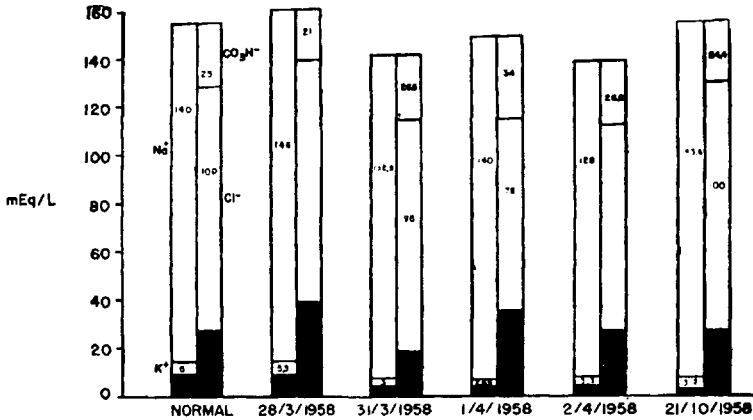
Fig. 5 — Caso A. K. Electrocardiograma feito em 24-10-58, ainda mostrando sinais de anormalidade de repolarização ventricular.

Nessa ocasião foram feitos novos exames de laboratório — *Exame de urina*: densidade 1011; ausência de lipóides birrefringentes; proteínas 1,5 g/l; sedimento com 3 hemácias e 1 leucócito por campo. *Proteinemia total* 6,8 g/100 ml de soro; *Sôro-albuminemia* 5,0 g/100 ml; *Sôro-globulinemia* 1,8 g/100 ml; *Colesterolemia* 272 mg/100 ml; *Natremia* 143,6 mEq/l; *Potassiemia* 3,22 mEq/l; *Cloremia* 100 mEq/l; *Reserva alcalina* 24,4 mEq/l; *Calcemia* 5,6 mEq/l. O *electrocardiograma* ainda mostrava sinais de anomalias de repolarização ventricular (fig. 5).

Nos quadros 2 e 3 podem-se observar, respectivamente, a evolução da síndrome nefrótica e as alterações electrolíticas que ocorreram durante o tratamento.

DATA	PESO	COLESTEROL	PROTEINURIA	ALBUMINEMIA
10-3	32 kg	495 mg/100	10g/l	1,7g/100
23-4	17,600			
20-5		268	9g	2
1-7		200	5	2,3
8-10	17,800	272	1,5	5

Quadro 2 — Caso A. K. Evolução da síndrome nefrótica em relação ao peso, colesterolemia, proteinúria e albuminemia.



DATAS	PÊSO	DIURESE ml/dia	PA.	mEq/l				
				Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ca <sup>++</sup>
28/3/1958	27kg		120/90 110/90	143	5,3	100	21	
29/3/1958		1.500	98/7					4,4
31/3/1958		1.100		132	3	95	24,4	
1/4/1958		1.000		140	2,65	78	3,4	
2/4/1958		900		128	3,3	-	24,4	
3/4/1958		1.000		-	-	-	24,4	
23/4/1958	17,8	800						
21/10/1958	21,7	1.100	110/65	143	3,2	100	24,4	5,6

Quadro 3 — Caso A. K. Ionogramas do paciente comparados com o de criança normal; na parte inferior do quadro estão relacionados peso, diurese e pressão arterial com os níveis electrolíticos.

## COMENTARIOS

Embora seja de indiscutível valor, como ressaltam Greenman e col.<sup>8</sup> e Scaglione<sup>9</sup>, a terapêutica da síndrome nefrótica pelo ACTH, cortisona e drogas de ação similar envolve riscos que podem assumir extrema gravidade. Os acidentes decorrentes dessa terapêutica muitas vezes não regridem mesmo após a suspensão da medicação; no caso de Bonham<sup>6</sup> ocorreu óbito 18 dias após a interrupção do tratamento.

Podem êsses hormônios provocar distúrbios psíquicos que vão desde simples euforia até graves manias; podem ocorrer, também, estado de mal epiléptico, alterações profundas do electrencefalograma e coma. Em certos casos as alterações neurológicas podem ser irreversíveis, restando graves seqüelas (atrofia cerebral, rebaixamento intelectual, perturbações da memória, alterações visuais). Entre as seqüelas apresentadas pelo nosso paciente destacam-se as alterações do electrencefalograma, a atrofia cerebral difusa, a síndrome convulsiva e a hemianopsia homônima lateral direita.

Em alguns casos há elevação da pressão arterial, acompanhada às vezes de hipertensão intracraniana; em outros, porém, tanto a pressão arterial, como a intracraniana se mantêm normais. No caso presente ocorreram alterações neurológicas graves, associadas a anormalidade profunda do electrencefalograma, embora permanecessem normais as pressões arterial e intracraniana.

Além dos distúrbios já mencionados, podem surgir, isolada ou concomitantemente, desequilíbrios electrolíticos do sôro. Greenman e col.<sup>8</sup> salientam que a hiponatremia constitui risco real, embora pouco freqüente, do tratamento hormonal da síndrome nefrótica; êsses autores mencionam a ocorrência de hiponatremia após paracenteses, crises de vômitos e surtos de diarréia. O nosso paciente apresentou, anteriormente às perturbações neurológicas, diarréia de grau leve.

Em um dos pacientes de Greenman e col.<sup>8</sup>, nos 2 casos de Scaglione<sup>9</sup> e no caso presente, além da hiponatremia, foram, também, assinaladas hipocalcemia, hipocloremia e alcalose, em uma ou outra fase da evolução da síndrome. Note-se que no caso presente, como também em um dos casos de Scaglione<sup>9</sup>, os sintomas neurológicos precederam as alterações electrolíticas do sôro.

Scaglione<sup>9</sup>, baseado no fato de que nos seus casos as alterações surgiram na fase de diurese rápida provocada pelo tratamento hormonal, oferece, como tentativa de explicação para a instalação das mesmas, a perda de potássio pelas células. Essa queda de concentração de potássio intracelular seria secundária às grandes perdas obrigatórias pela urina, que levariam à expoliação do líquido extracelular em potássio, com conseqüente passagem desse íon do interior das células para o líquido extracelular, numa tentativa de recomposição deste último; os íons sódio e hidrogênio entrariam para as células, como mecanismo compensatório. Nessa fase, o potássio poderá estar em limites normais no sôro, embora as células já estejam expoliadas. Re-



sultaria desse mecanismo a existência concomitante de alcalose extracelular e acidose intracelular. Esta última, quando prolongada, determinaria perturbações nas funções celulares. Estas perturbações resultariam, para o lado das células do túbulo renal, numa incapacidade de reabsorção do cloro; daí a hipocloremia.

Essas lesões celulares, pela sua própria natureza, seriam generalizadas, o que, no caso presente, explicaria as profundas alterações electrocardiográficas (fig. 1) com sinais de isquemia miocárdica, na vigência de electrolite-mia normal.

Concluindo, devemos ressaltar novamente que o emprêgo terapêutico dos corticóides supra-renais apresenta riscos e que a melhor precaução contra o aparecimento de sintomas adversos é o próprio conhecimento da possibilidade de sua ocorrência. Dosagens periódicas de electrólitos no sôro devem ser realizadas durante o uso desses hormônios.

Scaglione<sup>9</sup> recomenda, como medida terapêutica, visando atenuar os efeitos dessas alterações electrolíticas, a administração de potássio endovenosamente ao menor indicio da instalação dessas perturbações.

#### RESUMO

Os autores apresentam o caso de criança de 10 anos, portadora de síndrome nefrótica, que, durante a fase de diurese rápida conseqüente à administração de ACTH, apresentou crises convulsivas, coma, alterações do electroencefalograma, do electrocardiograma, hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia e alcalose. Como principais seqüelas, o paciente apresentava, ao ter alta hospitalar, síndrome convulsiva e hemianopsia homônima lateral direita. Os autores comentam o possível mecanismo dessas alterações.

#### SUMMARY

*Electrolyte and neurological disturbances in a nephrotic boy following rapid diuresis induced by ACTH administration.*

Report of a case of a 10 year old nephrotic boy that developed convulsions progressing to a coma, severe electrocardiographic and electroencephalographic changes, hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia and alkalosis following massive diuresis secondary to the administration of ACTH. The patient remained with a convulsive disorder and a right lateral homonymous hemianopsia. The mechanism of those severe disturbances is commented on.

#### REFERÊNCIAS

1. BOLAND, E. W.; HEADLEY, N. F. — Effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis. J.A.M.A., 141:301, 1949.
2. SOFFER, J.; LEVITT, M. F.; BAEHR, G. — Use of cortisone and adrenocorticotrophic hormone in acute lupus erythematosus.

Arch. Int. Med., 86:558, 1950. 3. HOEFER, P. F. A.; GLASER, G. H. — Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy. Electroencephalographic and neuropsychiatric changes in fifteen patients. J.A.M.A., 143:620, 1950. 4. LOWELL, F. C.; FRANKLIN, W.; BEALE, H. D.; SCHILLER, I. W. — Occurrence of convulsive sizers during treatment of asthma with cortisone acetate. New England J. Med., 244:49, 1951. 5. DORFMAN, A.; APTER, N. S.; SMULL, K.; BERGENSTAL, D. M.; RICHTER, R. B. — Status epilepticus coincident with use of pituitary adrenocorticotrophic hormone: report of three cases. J.A.M.A., 146:25, 1951. 6. BONHAM, D. T. — A report on the death of a patient with convulsive seizures during treatment of rheumatoid arthritis with cortisone, ACTH and post-partum plasma. New York State J. Med., 53:1114, 1953. 7. JULIAO, O. F.; ASSIS, L. M.; GOMES, J. P. — Complicações neurológicas no decurso do tratamento pelo ACTH: a propósito de um caso de agnosia visual. Arq. Neuro-Psiquiat., 11:403, 1953. 8. GREENMAN, L.; WEIGAND, F. A.; DANOWSKI, T. S. — Therapy of the nephrotic syndrome. Am. J. Dis. Child., 39:169, 1955. 9. SCAGLIONE, P. R. — A complication in treatment of nephrosis. Pediatrics, 21:337, 1958.

*Clínica Pediátrica — Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo  
— Caixa Postal 3461 — São Paulo, Brasil.*