

# Declínio Cognitivo de Etiologia Medicamentosa

## Cognitive Decline of Medicamentous Etiology



Luís CALDEIRA<sup>1</sup>, Sara VARANDA<sup>2</sup>, Álvaro MACHADO<sup>2</sup>, Carla FERREIRA<sup>2</sup>, Gisela CARNEIRO<sup>2</sup>  
*Acta Med Port* 2014 Mar-Apr;27(2):266-268

### RESUMO

Nos doentes idosos há um risco elevado de medicação inapropriada e de efeitos adversos da polimedicação. Doente do sexo feminino, 68 anos, previamente autónoma, recorre ao Serviço de Urgência por suspeita de Acidente Vascular Cerebral. Segundo o marido, nos seis meses prévios à admissão, apresentou progressiva dependência funcional e períodos de desorientação. Por esse motivo, havia recorrido a consultas de diferentes especialidades, encontrando-se polimedicada, sendo impossível perceber a posologia administrada. Apresentava-se desatenta, desorientada, apráxica, com mioclonias e marcha atáxica. Durante o internamento, após suspensão de toda a medicação crónica, revelou melhoria gradual, apresentando, à data de alta, exame neurológico completamente normal. A iatrogenia medicamentosa como causa reversível para quadros demenciais deve ser equacionada. Todos os doentes, particularmente os idosos e seus cuidadores, deverão ser adequadamente informados acerca dos medicamentos prescritos e da respetiva posologia. A utilização do modelo biopsicossocial poderá evitar a polimedicação inapropriada e a iatrogenia.

**Palavras-chave:** Demência/induzida quimicamente; Doença Iatrogénica; Perturbações Cognitivas; Polimedicação; Portugal.

### ABSTRACT

In the elderly there is a high risk of inappropriate medication and adverse effects of polypharmacy. A 68 year-old female patient resorted to the Emergency Room for suspected stroke. According to the husband, in the six months prior to admission, she became progressively disorientated and dependent. She had resorted to various appointments from different specialties and was polymedicated. It was impossible to clarify the exact dosage. On neurological examination she presented disturbance in attention and memory, disorientation, constructional apraxia, myoclonus and gait imbalance. After the suspension of all chronic medication, she showed gradual improvement. By the time of discharge, her neurological examination was completely normal. Iatrogenic effect of drugs as a cause of reversible dementia should be considered. All patients, particularly the elderly and their caregivers, should be suitably informed about the drugs that are prescribed and the dosages used. Using the biopsychosocial model could prevent inappropriate polypharmacy and iatrogeny.

**Keywords:** Cognition Disorders; Dementia/chemically induced; Iatrogenic Disease; Polypharmacy.

### INTRODUÇÃO

Em Portugal, a população residente com 65 anos ou mais ultrapassou, em 2011, os dois milhões.<sup>1</sup> A este fenómeno associa-se um aumento da prevalência e incidência de patologias características desta faixa etária, com necessidade de consultas regulares e polimedicação. Para superar o desafio do envelhecimento deve garantir-se que as pessoas se mantenham saudáveis, ativas e autónomas durante o máximo tempo possível.<sup>2</sup>

A demência caracteriza-se por défice cognitivo que inclui compromisso da memória e pelo menos um dos seguintes: afasia, apraxia, agnosia e/ou perturbação da capacidade executiva. Deve ser suficientemente severo para comprometer o funcionamento ocupacional ou social e representar um declínio relativamente a um nível prévio de funcionamento. Não pode ocorrer exclusivamente durante o curso de um *delirium*, caracterizado por perturbação da consciência desenvolvida num curto período de tempo (horas a dias), flutuante ao longo do dia e sendo consequência fisiológica direta de um estado físico geral.<sup>3</sup> A definição de demência do “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” baseia-se num padrão de défices cognitivos e não envolve qualquer conotação prognóstica, podendo

ser progressiva, estática ou remitente. A forma de início, o curso subsequente e, particularmente, a reversibilidade ocorrem em função da patogenia e da disponibilidade e aplicação oportuna de um tratamento eficaz. Confirmando esta noção, um estudo prospetivo apontou para uma prevalência de 19% de etiologias potencialmente reversíveis de demência.<sup>4</sup>

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 68 anos, dextra e previamente autónoma, é trazida ao Serviço de Urgência (SU) hospitalar com ativação da Via Verde Acidente Vascular Cerebral (AVC) por, subitamente, ter sido notada pelo filho incapacidade da doente para utilizar os talheres com a mão direita.

No SU, o marido, única pessoa com quem convivia diariamente, descrevia o início dos sintomas seis meses antes. A doente mostrava dificuldades em realizar tarefas habituais – queimava a comida, precisava de ajuda no banho, confundia os dias e nem sempre sabia onde estava. Com o agravamento progressivo da sintomatologia, foi observada pelo médico de família, bem como em consultas particulares de outras especialidades, nas quais se insti-

1. Medicina Geral e Familiar. Unidade de Saúde Familiar *Aquae Flaviae*. Chaves. Portugal.

2. Serviço de Neurologia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

Recebido: 23 de Fevereiro de 2013 - Aceite: 09 de Setembro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



tuíram sucessivas alterações terapêuticas. O marido desconhecia a medicação da doente, dado que a sua gestão continuava sob responsabilidade desta. Apresentou vários medicamentos: sinvastatina (duas embalagens de marcas diferentes), paroxetina (três embalagens de marcas diferentes), alprazolam, brometo de clidínio clorodiazepóxido, beta-histina, deflazacorte, omeprazol, trazodona, propranolol, citicolina, trimetazidina, alfuzosina, paracetamol, brometo de otilónio, aceclofenac, celecoxib, etoricoxib, glucosamina e tri-hexifenidilo.

Ao exame neurológico encontrava-se acordada, desatenta e bradipsíquica. Nomeava, repetia e cumpria ordens simples. Estava desorientada no tempo, espaço e alospuicamente, dizendo que estava 'à espera da vez para cortar o cabelo' (*sic*). Dirigia o olhar, sem limitações da oculomotricidade. Elevava os quatro membros simetricamente, todos apresentando mioclonias multifocais negativas. Os reflexos osteotendinosos eram de limiar baixo, simétricos e com reflexo cutâneo-plantar flexor, bilateralmente. A marcha autónoma era impossível por desequilíbrio. Não apresentava sinais meníngeos.

Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica e estudo analítico sumário que não apresentavam alterações significativas.

Por conseguinte, foi desativada a Via Verde AVC, colocando-se como hipótese diagnóstica declínio cognitivo rapidamente progressivo, de causa indeterminada. Foi internada no Serviço de Neurologia para investigação etiológica.

Nos primeiros três dias, a doente manteve estado neurológico sobreponível. Procedeu-se a uma avaliação neurocognitiva mais detalhada, constatando-se persistência da desorientação, comportamento de utilização, perseveração, apraxia construcional e remissão das mioclonias. Pontuava 16 em 30 no Mini-Mental State Examination (MMSE). Após melhoria gradual, ao sexto dia de internamento, a doente conseguiu especificar como geria o seu regime terapêutico: paroxetina 90 mg/dia, sinvastatina 40 mg/dia, alprazolam 1 mg/dia, brometo de clidínio 2.5 mg/dia, clorodiazepóxido 5mg/dia, beta-histina 16 mg/dia, deflazacorte 3 mg/dia, omeprazol 20 mg/dia, trazodona 150 mg/dia, propranolol 40 mg/dia, citicolina 600 mg/dia, trimetazidina 20 mg/dia, alfuzosina 5 mg/dia, brometo de otilónio 40 mg/dia, aceclofenac 100 mg/dia, celecoxib 200 mg/dia, etoricoxib 90 mg/dia, glucosamina 1500 mg/dia e tri-hexifenidilo 4 mg/dia.

Realizou-se estudo analítico alargado, incluindo doseamentos de vitamina B12, ácido fólico, perfil tiroideu, hormona paratiroideia, teste Venereal Disease Research Laboratory e serologia anti-Vírus da Imunodeficiência Humana, com resultados normais ou negativos. A ressonância magnética crânio-encefálica não evidenciou alterações. O eletroencefalograma, realizado após 72 horas de internamento, demonstrou actividade de base alfa, sem alterações patológicas. A única atitude terapêutica consistiu na suspensão de toda a medicação crónica da doente. Ao nono dia teve alta, com funções superiores preservadas, pon-

tuando 29 no MMSE. A proposta terapêutica ambulatória consistiu em manter omeprazol e sinvastatina, suspendendo os restantes medicamentos. Foi orientada para consulta de Neurologia, para excluir défice cognitivo de base ao qual se tenha sobreposto a etiologia tóxica.

## DISCUSSÃO

A iatrogenia medicamentosa deve equacionar-se como causa reversível de um quadro demencial, sobretudo numa população envelhecida e polimedicada. Os fármacos que, *per si* ou mediante interação, poderão originar deterioração cognitiva são numerosos.

Os anticolinérgicos podem ter efeitos adversos, especialmente na população idosa.<sup>5</sup> Este grupo é particularmente suscetível devido à redução fisiológica da celularidade dos núcleos colinérgicos, da densidade dos recetores muscarínicos e ao aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica (BHE). A toxicidade pode ser facilitada pela redução do metabolismo hepático e excreção renal.<sup>6,7</sup> Os seus efeitos adversos neurológicos agudos consistem em manifestações cognitivas (confusão, agitação, ansiedade), extrapiramidais (tremor) e hipóncas (sonolência, insónia, pesadelos). O seu equivalente crónico traduz-se em défice cognitivo e demência.<sup>8</sup> Os opióides, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antipsicóticos, benzodiazepinas, anti-histamínicos, anti-eméticos, anti-espasmódicos, corticosteróides, broncodilatadores, anti-hipertensores, diuréticos, digitálicos, anti-arrítmicos e anticoagulantes orais podem também exercer ação anticolinérgica.<sup>6,8,9</sup> As estatinas poderão associar-se a deterioração cognitiva, com risco superior para as lipofílicas, que atravessam mais facilmente a BHE.<sup>10</sup>

Neste caso é complexo estabelecer relações causais inequívocas entre fármacos específicos e sinais neurológicos, atendendo ao elevado número de medicamentos, alguns em dose supra-terapêutica. Terão sido, presumivelmente, os antidepressivos, bem como a sua interacção, a justificar o surgimento de mioclonias negativas, através de um aumento da transmissão serotoninérgica. O mesmo mecanismo poderá explicar o achado de hiperreflexia osteotendinosa.<sup>11</sup> A ataxia atribui-se provavelmente à toma de duas benzodiazepinas. Estes fármacos, em associação à sinvastatina e ao tri-hexifenidilo, terão tido impacto na desatenção, desorientação e lentidão psíquica evidenciadas.

A deterioração cognitiva poderia ter sido evitada se houvesse uma melhor articulação entre os Cuidados de Saúde Primários e Secundários e tivesse sido utilizado o modelo biopsicossocial nas consultas.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011 [Consultado 2012 Nov 28] Disponível em: [http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos2011\\_apresentacao](http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos2011_apresentacao).
2. Ministério da Saúde, Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para a Saúde das Pessoas Idosas. Lisboa: DGS; 2004. [Consultado 2012 Nov 28] Disponível em: <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/1C6DFF0E-9E74-4DED-94A9-F7EA0B3760AA/0/i006346.pdf>.
3. Delirium, demência, perturbações mnésicas e outras perturbações cognitivas. In Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais. 4ª ed. Lisboa: Climepsi editores; 2006.
4. Hejl A, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2002;73:390-4.
5. Rigo JC, Rigo JF, Faria BC, Santos VM. Demência reversível e quedas associadas ao biperideno. *Rev Psiq Clín*. 2006;33:24-7.
6. Robles Bayón A, Gude Sampedro F. Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo. *Neurología*. 2012 (in press).
7. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
8. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332:455-9.
9. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1317-24.
10. Rojas-Hernandez CH, Cameron JCF. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother*. 2012;46:549-57.
11. Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2004;18:93-104.

## Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome with non Caseating Granuloma in Bone Marrow Biopsy



### Nefrite Tubulointersticial e Uveíte (TINU Syndrome) com Granulomas não Caseosos na Biópsia Óssea

Maria FRAGA<sup>1</sup>, Maria João NUNES DA SILVA<sup>1,2</sup>, Margarida LUCAS<sup>1,2</sup>, Rui M. VICTORINO<sup>1,2</sup>  
Acta Med Port 2014 Mar-Apr;27(2):268-270

## ABSTRACT

The Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis syndrome is a very rare condition, probably under-diagnosed in clinical practice. It is characterized by the combination of an interstitial nephritis and uveitis, and is an exclusion diagnosis. Tissue non caseating granuloma can be rarely present, with only 6 cases reported on bone marrow. We present a case of a 55 year old female with a 3-month history of asthenia and weight loss. Blood tests showed anemia and renal insufficiency. Renal biopsy revealed interstitial nephritis and the bone marrow biopsy showed caseating granuloma. One month later anterior uveitis of the left eye appeared. An extensive exclusion of all possible causes allowed a diagnosis of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis syndrome with caseating granuloma in bone marrow. As ocular and renal manifestations may not occur simultaneously, Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome should be systematically considered in cases of interstitial nephritis and/or uveitis, and tissue granulomas can be part of this rare syndrome.

**Keywords:** Bone Marrow; Granuloma; Uveitis; Nephritis, Interstitial.

## RESUMO

O Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis é uma síndrome rara e provavelmente sub-diagnosticado na prática clínica. É caracterizado pela ocorrência de nefrite intersticial e de uveíte, sendo um diagnóstico de exclusão. Granulomas não caseosos nos vários tecidos são raros, estando descritos apenas seis casos de granulomas não caseosos na medula óssea. Apresentamos um caso de uma mulher de 55 anos, com quadro de três meses de evolução de astenia e emagrecimento. Laboratorialmente apresentava anemia e insuficiência renal. A Biópsia Renal revelou nefrite intersticial e a Biópsia da medula óssea mostrou granulomas não caseosos. Um mês depois surgiu uveíte anterior do olho esquerdo. A exclusão de todas as possíveis etiologias permitiu o diagnóstico final de Síndrome Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis com granulomas não caseosos na medula óssea. Considerando que as manifestações oculares e renais podem não ocorrer simultaneamente, o Síndrome Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis deve ser sistematicamente equacionado em doentes com nefrite intersticial e/ou uveíte, podendo os granulomas fazer parte desta rara patologia.

**Palavras-chave:** Granuloma; Medula Óssea; Nefrite Intersticial; Uveíte.

## INTRODUCTION

The TINU (Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis) Syndrome was described in 1975<sup>1</sup> and approximately 200 cases have since been reported worldwide.<sup>2</sup> It is an exclusion diagnosis, probably under-diagnosed in clinical practice, characterized by the combination of an interstitial nephritis (IN) and uveitis, which may not occur simultaneously. The uveitis is generally anterior,

bilateral and in 65% of the cases arising after the IN.<sup>3</sup> Non caseating granulomas (NCG) were found in 13% of the renal biopsies, but granulomas in bone marrow (BM) had only be described in 6 cases.<sup>1</sup> Patients may present fever, weight loss, anorexia, asthenia, abdominal pain or flank pain, arthralgia and myalgia. Laboratory features include anaemia, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR),

1. Serviço de Medicina 2. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

2. Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

Recebido: 18 de Abril de 2013 - Aceite: 19 de Junho de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



Luís CALDEIRA, Sara VARANDA, Álvaro MACHADO, Carla FERREIRA, Gisela CARNEIRO

## Declínio Cognitivo de Etiologia Medicamentosa

Acta Med Port 2014;27:266-268

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: [submissao@actamedicaportuguesa.com](mailto:submissao@actamedicaportuguesa.com)

[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA  
PORTUGUESA

