

Dissertação em Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Investigação Médica

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

**Estudo Retrospectivo sobre intoxicação por
cogumelos *Amanita Palloides* no Hospital Geral de
Santo António nos últimos 20 anos**

Catarina Isabel Afonso Peixinho Araújo Rodrigues

Orientadora:

Prof. Doutora Helena Pessegueiro

Co-orientador:

Dr. Paulo Maia

Porto 20013

Resumo

Introdução- O conhecimento sobre as plantas tem acompanhado a evolução do Homem através dos tempos. As civilizações primitivas cedo se aperceberam da existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de toxicidade. Na pré-história o homem alimentava-se cogumelos, que começaram a fazer parte da alimentação. A apanha e o uso de cogumelos selvagens na alimentação é uma actividade tradicional em muitos países Europeus, a sua apanha e confusão com cogumelos comestíveis continua a acontecer. Em Portugal, as intoxicações por cogumelos são uma ocorrência recorrente, apesar de baixa incidência. Na população portuguesa a recolha e consumo de cogumelos silvestres é geralmente restrita às áreas rurais. Existem cerca de 5000 espécies de cogumelos das quais 52 são tóxicas podendo ser fatais para o ser humano. Intoxicação por cogumelos ou micetismo, pode ameaçar a vida. De todas as intoxicações por cogumelos, a intoxicação por amatoxinas é de extrema importância, correspondendo a mais de 90% das fatalidades. É caracterizada por um período de incubação assintomática podendo ter consequências graves como falência hepática aguda. A intoxicação por amatoxinas é um problema recorrente em todo o mundo sendo a espécie *Amanita Phalloides* a mais tóxica. A dose tóxica é muito baixa, tão pouco como 0,1 mg /kg podendo ser letal em adultos. Com base em estudos prévios, estima-se que a taxa de mortalidade por *Amanita P.* varia entre 10-20%. Acrescenta-se a escassez de literatura científica nacional e internacional acerca do tema.

Metodologia- Foram analisados os processos consoante o código 988.1 (intoxicação por cogumelos) e posterior tratamento de dados com spss.

Objetivo- Foi realizado um estudo retrospectivo acerca dos de suspeita de intoxicação por *Amanina Phalloides* nos últimos 20 anos (1990-2013) no Hospital Geral de Santo António, enfatizando a sintomatologia à apresentação, tempo entre a ingestão e aparecimento dos sintomas, distribuição anual, evolução do perfil hepático e renal, tratamentos efectuados e *outcome* final.

Resultados- Foram identificados 12 casos, dos quais apenas 7 seriam verdadeiras intoxicações por *Amanita Phalloides*, apesar de em nenhum doente se ter realizado a pesquisa da alfa-amanitina na urina. Verificou-se uma heterogeneidade na amostra (dos 8 aos 73 anos), um padrão sazonal com o pico no mês de Novembro (43%). Na admissão a maioria apresentava um quadro de náuseas, diarreia, dor abdominal. O tempo decorrido desde a ingestão até ao aparecimento de cada sintoma foi aproximadamente 13 horas (náuseas) a 15 horas (diarreia e dor abdominal). A mortalidade foi de 0% nesta população. Tempo decorrido desde a ingestão até início de

diarreia inferior a 8 horas é fator de mau prognóstico, correspondendo essa situação aos dois doentes submetidos a transplante hepático.

O perfil evolutivo do tempo de protrombina (TP), aspartato-aminotransferase (TGO), alanina-aminotransferase (TGP) e a bilirrubina revelaram-se importantes para diagnóstico, sendo o TP importante fator prognóstico. A TGO e TGP têm tendência a elevar-se mais precocemente que a bilirrubina.

Em mais de metade da amostra foi administrada penicilina e acetilcisteína e apenas a 42,9% foi administrada a silibinina. Dois doentes acabaram por ser submetidos a transplante hepático.

Conclusão- Perante a análise destes resultados ressalta-se a importância da necessidade de um maior conhecimento acerca do tema e da identificação precoce da intoxicação por *Amanita Phalloides*. Uma intervenção tardia e desadequada pode resultar em morte.

Abstract

Introduction- The knowledge about the plants has followed the evolution of man through the ages. Primitive civilizations soon realized the existence, alongside the edible plants of other gifted toxicity. In prehistoric man fed up mushrooms, which became part of the diet. The picking and using wild mushrooms in food is a traditional activity in many European countries, their harvesting and confusion with edible mushrooms continues to happen. In Portugal, poisoning by mushrooms are a recurrent occurrence, despite the low incidence. Portuguese population in the collection and consumption of wild mushrooms is usually restricted to rural areas. There are about 5,000 species of mushrooms 52 of which are toxic and may be fatal to humans. Poisoning by mushrooms or *micetism*, can be life threatening. Of all mushroom poisoning, amatoxins intoxication is extremely important, accounting for over 90% of the fatalities. It is characterized by an asymptomatic incubation period and can have serious consequences such as acute liver failure. Amatoxins intoxication is a recurring problem in the world and the species *Amanita Phalloides* is the most toxic. The toxic dose is very low, as little as 0.1 mg / kg for adults and can be lethal. Based on previous studies, it is estimated that the mortality from P. *Amanita* ranges between 10-20%. We can notice the lack of national and international scientific literature about the subject.

Methodology- The analysis of the processes depending on the code 988.1 (mushroom poisoning) and posterior data treatment with SPSS.

Objectives- it was performed a retrospective study on cases of suspected *Amanita Phalloides* poisoning in the last 20 years (1990-2013) in the General Hospital of Saint

Anthony, emphasizing symptoms to presentation, time between ingestion and onset of symptoms, the annual distribution, changes the hepatic and renal treatments carried out and the final outcome.

Results- 12 cases were identified, which would be true for only 7 *Amanita Phalloides* poisoning, although no patient at the research has taken place alpha-amanitin in urine. There was heterogeneity in the sample (from 8 to 73 years), a seasonal pattern with a peak in November (43%). On admission the majority presented a case of nausea, diarrhea and abdominal pain. The elapsed time from ingestion to the onset of each symptom was approximately 13 h (nausea) and 15 hours (diarrhea and abdominal pain). The mortality rate was 0% in this population. Elapsed time from ingestion to onset of diarrhea less than eight hours is a bad prognostic factor; this situation corresponds to the two patients undergoing liver transplantation transplant patients.

The developmental profile of prothrombin time (PT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin proved important for diagnosis, and the TP an important prognostic factor. The AST and ALT levels tend to rise earlier than bilirubin.

In more than half of the sample was given penicillin and acetylcysteine, and silibinin only in 42.9%. Two patients eventually underwent liver transplantation.

Conclusion- Before analyzing these results emphasize the importance of the need for more knowledge about the subject and the early identification of poisoning by *Amanita Phalloides*. Inadequate and late intervention can result in death.

Palavras-chave:

Amanita Phalloides, cogumelos; intoxicação; protrombina; bilirrubina total; TGO; TGP; penicilina; transplante.

Introdução

O conhecimento sobre as plantas tem acompanhado a evolução do Homem através dos tempos. As civilizações primitivas, cedo, se aperceberam da existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de toxicidade. Na pré-história o homem alimentava-se de caça, raízes e frutos silvestres e portanto os cogumelos, pela progressiva dificuldade ou escassez de caça, começaram a fazer parte da sua alimentação. Desde essa altura surgem referências a problemas na sua ingestão. As primeiras referências na literatura à toxicologia reportam-se ao tempo de Homero.

A apanha e o uso de cogumelos selvagens na alimentação é uma actividade tradicional em muitos países Europeus. Apesar de avisos acerca dos riscos potenciais do consumo de cogumelos selvagens, a sua apanha e confusão com cogumelos comestíveis continua a acontecer. Existem poucos dados relativos sobre intoxicação de cogumelos mas esta constitui uma emergência médica relativamente comum (1) (2) (3).

Em Portugal, as intoxicações por cogumelos são uma ocorrência recorrente, apesar de baixa incidência. Este último fato e a sazonalidade das ocorrências contribuem para que o alerta dos Serviços de Urgência sobre a variedade de situações que se podem apresentar e relativos tratamentos, seja relativamente baixo. Na população portuguesa a recolha e consumo de cogumelos silvestres é geralmente restrita às áreas rurais (4). A Micologia regista algumas dezenas de espécies europeias de interesse gastronómico, que pode acarretar riscos de confusão, mesmo por apanhadores experientes. Existem cerca de 5000 espécies de cogumelos das quais 52 são tóxicas podendo ser fatais para o ser humano (5).

Intoxicação por cogumelos ou micetismo, pode ameaçar a vida. De todas as intoxicações por cogumelos, a intoxicação por amatoxinas é de extrema importância, correspondendo a mais de 90% das fatalidades (6) É caracterizada por um período de incubação assintomático podendo ter consequências graves como falência hepática aguda (coagulopatia, encefalopatia, insuficiência renal e morte) (5)

Apesar da incidência não ser precisamente estimada devido a um número elevado de casos não reportados, a intoxicação por amatoxinas é um problema recorrente em todo o mundo (7).

As amatoxinas são encontradas em diversas famílias e géneros de fungos: género Amanita, género Lepiota e género Galerina. Existem diversas espécies Amanita que contêm amatoxinas. Dentro das espécies Amanita, a A. *Phalloides* tem as mais altas taxas de toxinas, sendo a mais tóxica comparativamente com outras espécies. A toxicidade da espécie Amanita phalloides está relacionada com dois grupos de toxinas: phalotoxinas e amatoxinas (7).

As phallotoxinas consistem em pelo menos 7 compostos, todos contêm 7 anéis peptídicos semelhantes. Estas toxinas podem agredir a membrana dos enterócitos sendo responsáveis pelos sintomas gastrointestinais iniciais como vômitos, náuseas e diarreia que costumam acompanhar todos os doentes. Estas toxinas apresentam menor toxicidade por *Amanita*, uma vez, que não são absorvidas pelo intestino, não atingindo o fígado (5).

As amatoxinas são octapeptídeos bicíclicos (fig1), formados por pelo menos 9 compostos diferentes. Os principais tipos de amatoxinas são as alfa, beta e gama amanitinas. A principal causadora de maior morbimortalidade associada à ingestão de cogumelos *Amanita Phalloides* são as que contêm alfa amanitina (8).

Estas toxinas não são eliminadas pelo calor ou cozedura e, podem continuar presentes nos cogumelos após longos períodos de tempo de armazenamento ao frio (9). A dose tóxica é muito baixa, tão pouco como 0,1 mg /kg podendo ser letal em adultos (10).

A toxina é absorvida ao longo do intestino e 60% da toxina que é absorvida é excretada na bile seguindo para a circulação enterohepática (11). Ao contrário de outros cogumelos tóxicos, a amatoxina tem uma circulação enterohepática prolongada sendo uma causadora potencial de insuficiência hepática aguda. Depois de retornar ao fígado é reabsorvida pelos hepatócitos e inibe a RNA polimerase II interrompendo a síntese do mRNA e, conseqüentemente, a síntese proteica, levando a necrose celular (5). Esta toxina afeta principalmente os tecidos que têm altas taxas de sínteses proteica como fígado, rim, cérebro, pâncreas e testículos (12) . A lenta depleção do mRNA, explica o atraso no surgimento de sinais de necrose hepática. Já os sintomas gastrointestinais como os vômitos e a diarreia ocorrem precocemente e resulta do efeito da amanitina nas células epiteliais gastrointestinais. A Amatoxina é eliminada na urina, fluidos gastroduodenais e nas fezes, vários dias após a ingestão. Outros órgãos, especialmente o rim, são sensíveis à sua toxicidade. Estas não se ligam, significativamente, às proteínas, sendo depuradas do plasma num período de 48 h após a ingestão de cogumelos (13) (14). As amatoxinas são filtradas pelo glomérulo e reabsorvido pelos túbulos renais, resultando em necrose tubular aguda (NTA) (15). Com base em estudos prévios, estima-se que a taxa de mortalidade por *Amanita Phalloides* varia entre 10-20% (6).

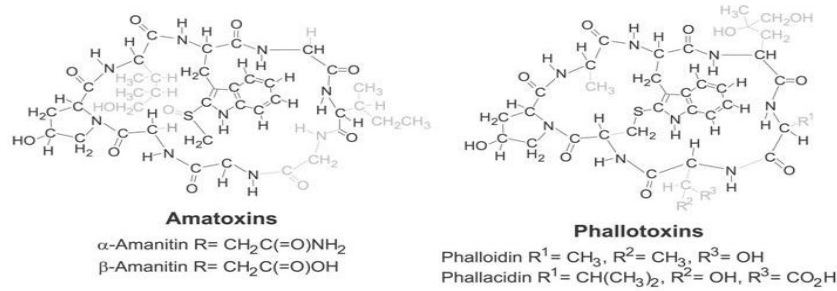


Fig1

Métodos

Após uma consulta bibliográfica inicial de trabalhos no âmbito micotológico, foram recolhidos dados relativos aos doentes que deram entrada no Hospital Geral de Santo António por possível intoxicação por cogumelos *Amanita Phalloides* nos últimos 20 anos (1990-2013).

O critério de inclusão utilizado foi o diagnóstico de consumo *Amanita Phalloides*, com ou sem óbito. Para tal foi necessária a aprovação por parte da Comissão de Ética do Hospital Geral de Santo António. Após a aprovação foram levantados os processos referentes ao código 988.1 (Intoxicação por cogumelos) preenchendo um total de 12 processos. Do total destes doentes, 5 doentes foram de possível intoxicação por cogumelos por não apresentarem alteração dos parâmetros analíticos hepáticos ($\text{TGO} < 45 \text{ U/L}$, $\text{TGP} < 35 \text{ U/L}$, $\text{INR} < 1$, $\text{bilirrubina} < 1 \text{ mg/dL}$). Após a seleção da amostra foi preenchida a base de dados quanto: sintomatologia, mês de intoxicação, parâmetros analíticos- Tempo de protrombina (TP); aspartato-aminotransferase (TGO), alanina-aminotransferase (TGP), bilirrubina, creatinina, fator V, tanto à entrada como respectiva evolução, tratamento efectuado e *outcome* final (sobreviveu ou não). Finalizada a recolha de dados, seguiu-se análise estatística com recurso ao SPSS

Resultados

Da análise dos resultados apresentados na Tabela I e no gráfico 1, salienta-se que do total de doentes intoxicados com os cogumelos 6 (85,7%) pertencem ao sexo masculino e 1 (14,3%) ao sexo feminino.

Situação	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Intoxicado	1	6	7

Tabela I. Distribuição do género na população de intoxicados e não intoxicados

Relativamente à distribuição ao longo do ano, verifica-se maior incidência nos meses Outubro, 3 doentes (29%) e Novembro 6 doentes (43%).

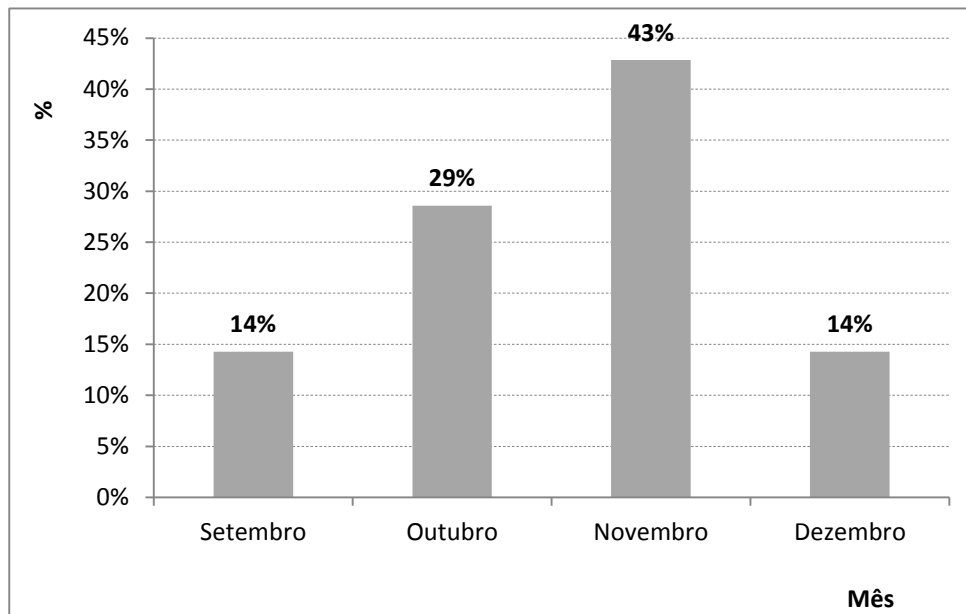


Gráfico1. Distribuição mensal das intoxicações por cogumelos.

Apenas um doente apresentava encefalopatia na Admissão (Grau II; doente 8).

Não há qualquer identificação taxonómica (teste da alfa-amanitina na urina).

Relativamente à análise sindrómica dos casos a maioria dos doentes apresentou-se com um quadro de náuseas, diarreia e dor abdominal, sendo a média de aparecimento de cada sintoma após a ingestão de: 13 horas- náuseas, 15 horas-diarreia e 15 horas- dor abdominal (Tabela II). Os resultados mostram que estes casos de hepatotoxicidade apresentam sempre um período de latência não inferior a 6 horas. Para

o doente 8 não há registo de sintomatologia prévia ao internamento, uma vez que se trata de um doente tailandês com dificuldades de comunicação.

Doentes	Náuseas	Diarreia	Dor
Doente 4	12	12	-
Doente 5	12	12	12
Doente 6	12	12	12
Doente 7	30	42	30
Doente 8	-	-	-
Doente 10	6	6	-
Doente 11	7	7	7
Média	13,167	15,167	15,250
Desvio Padrão	9,358	13,528	10,843

Tabela II. Tempo decorrido desde a ingestão até início de cada sintoma.

Evolução analítica

Relativamente aos 7 doentes cuja evolução é compatível com intoxicação por *Amanita Phalloides*, são apresentados os seguintes gráficos referentes à sua evolução intrahospitalar.

Da amostra, 3 doentes (8,10,11) apresentavam-se com valores de protrombina bastante elevados - TP>120s, compatíveis com um quadro grave de falência hepática. Destes apenas dois foram submetidos a transplante hepático (10 e 11). O doente 10 foi transplantado ao segundo dia e o doente 11 foi transplantado ao 4º. O pico é sobretudo entre o 3º e o 4º dia de internamento (doente 8 e 11). Ao longo do internamento há um decréscimo do TP para valores próximos dos limites normais (TP 11s) em todos os doentes (Gráfico2).

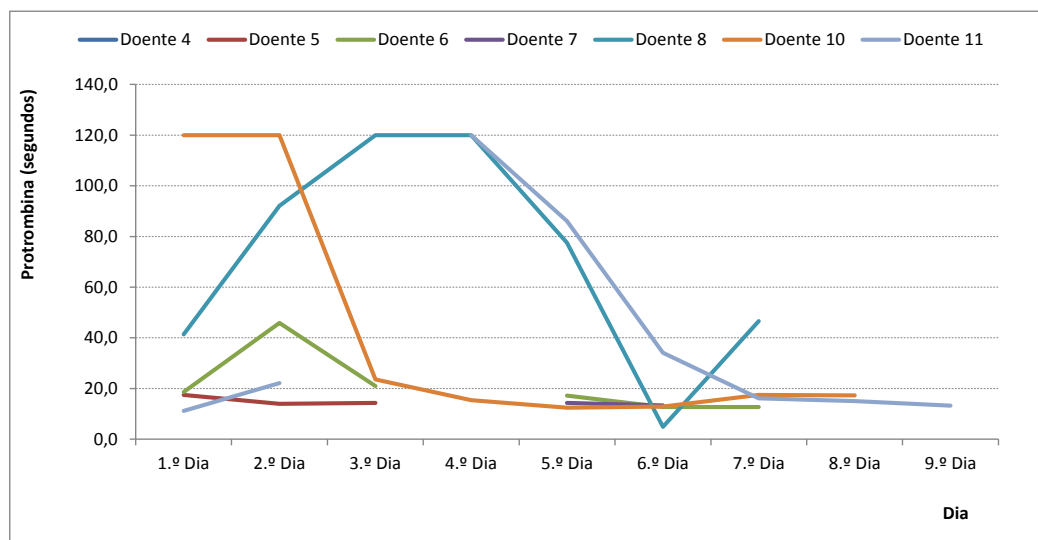


Gráfico2. Tempo de Protrombina ao longo de 9 dias de internamento.

Destacam-se valores de TGO elevados à entrada na maioria dos doentes, mais evidentes nos doentes 5 e 7, demonstrando citólise hepática marcada. No geral, os valores decrescem rapidamente ao longo do internamento para valores perto dos limites normais (<35) (Gráfico 3).

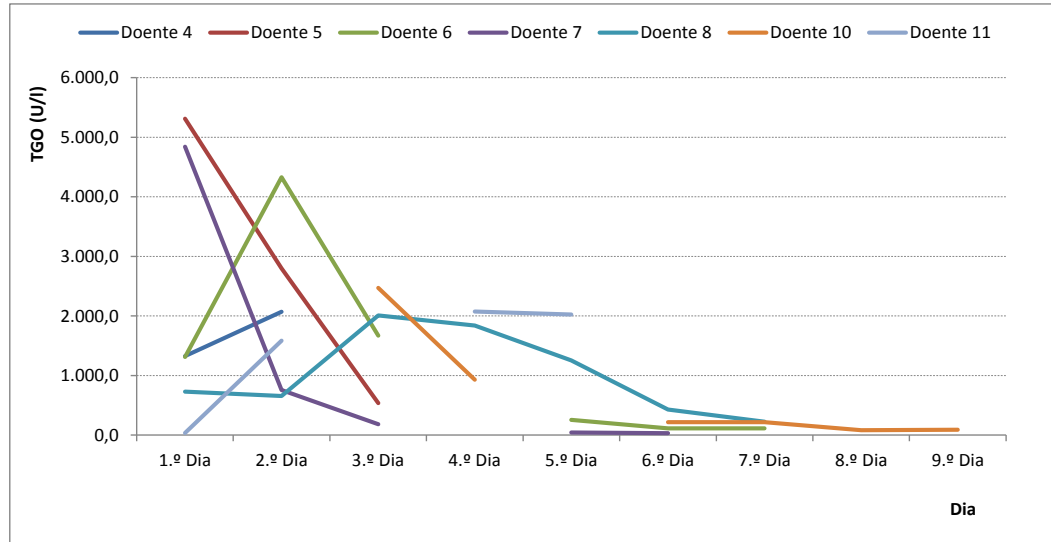


Gráfico 3. TGO ao longo dos 9 dias de internamento para cada doente.

No momento da admissão, tal como acontece com a TGO, a TGP apresenta-se igualmente elevada na maioria dos doentes demonstrando a citólise hepática. Destacam-se, mais uma vez, o doente 5 e 7. Decréscimo destes valores ao longo do internamento (Gráfico4).

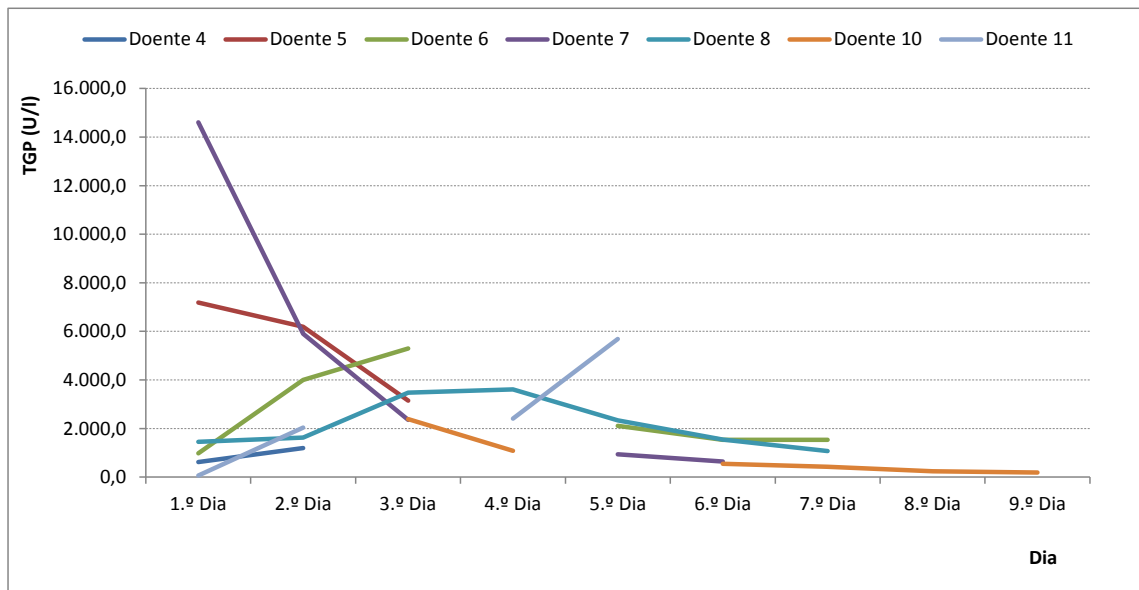


Gráfico 4. TGP ao longo dos 9 dias de internamento para cada doente.

Bilirrubina total a demonstrar uma elevação mais tardia sobretudo ao longo do 2º dia. Dois doentes (8 e 11) destacam-se por valores de bilirrubina >20mg/dL. Apenas o doente 8 apresentava encefalopatia hepática grau II à admissão.

Valores a decrescer ao longo do internamento (Gráfico 5).

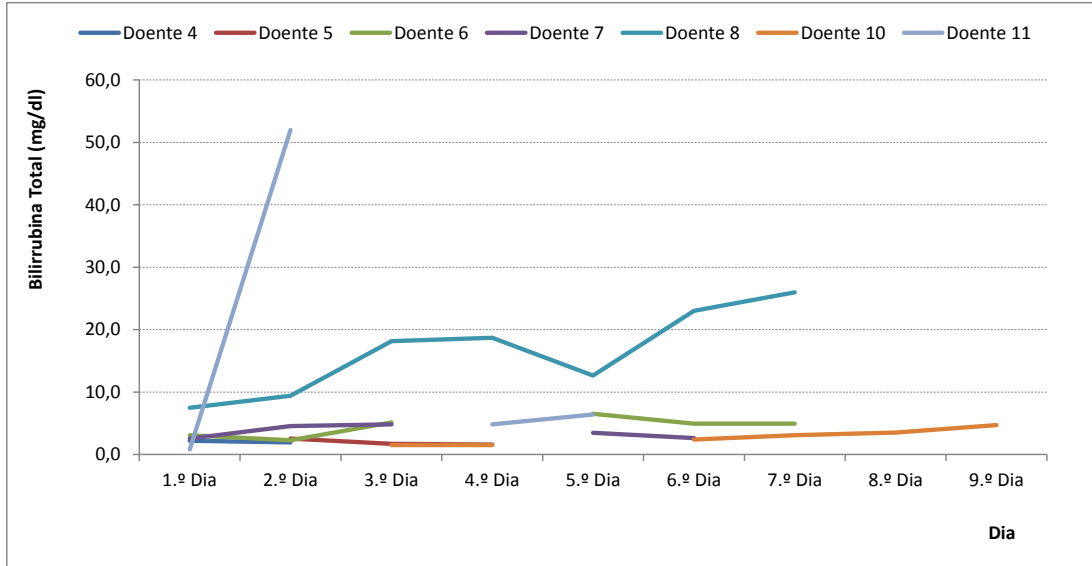


Gráfico 5. Bilirrubina Total ao longo dos 9 dias de internamento para cada doente.

A insuficiência hepática está relacionada muitas vezes a desenvolvimento de insuficiência renal: a maioria da amostra apresenta valores de creatinina acima do limite superior normal na admissão (>0.9mg/dL). O doente 8 destaca-se com um valor de creatinina superior a 5mg/dL: este doente foi submetido a técnica de suporte hepático - *Prometheus*. Observa-se valores de creatinina a decrescer ao longo do internamento mas sem atingir a normalidade na maioria dos doentes (gráfico 6).

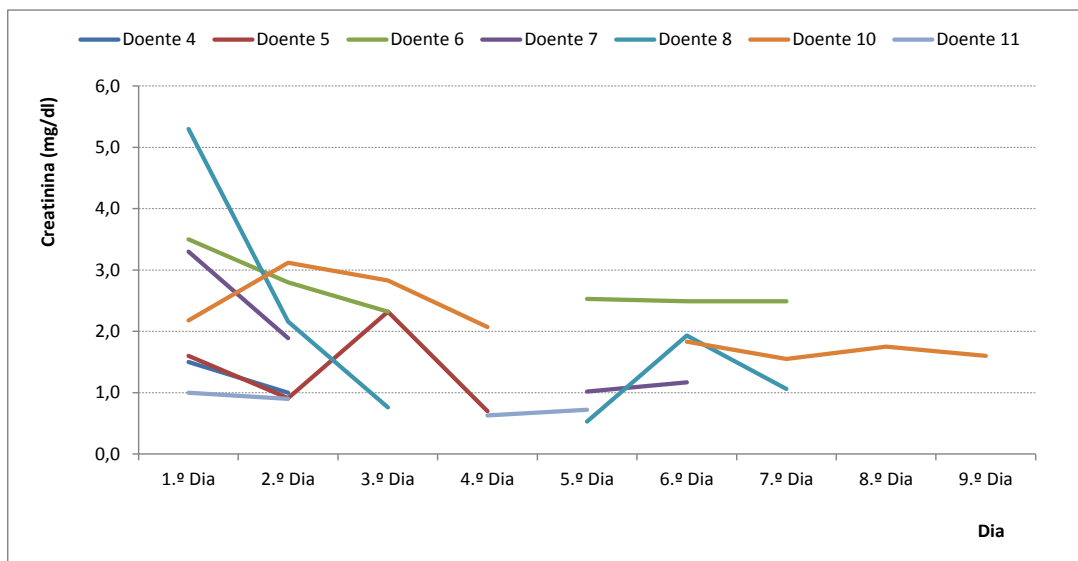


Gráfico 6. Creatinina ao longo dos 9 dias de internamento para cada doente.

A albumina, não sendo um biomarcador de fase aguda devido ao seu tempo de semivida prolongado, por norma está diminuída nas enfermidades crónicas. Contudo nesta população, apesar de ser um evento agudo, a albumina acaba por atingir valores inferiores ao limite inferior da normalidade (<3.5 g/dL), destacando-se o doente 10 com valores inferiores a 2 g/dL (Gráfico 7).

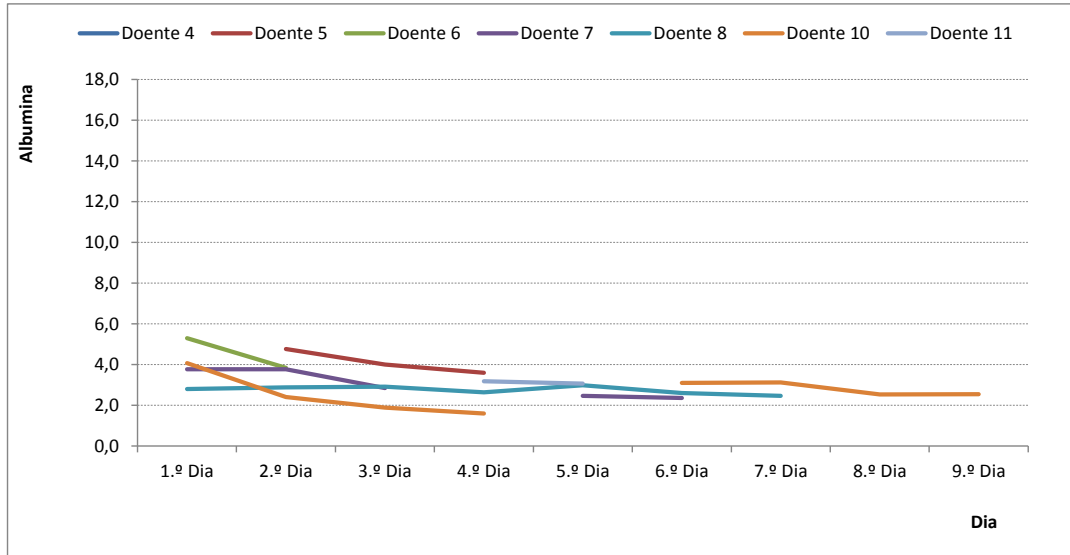


Gráfico 7. Albumina ao longo dos 9 dias de internamento para cada doente.

Avaliando as variáveis para os seus **valores médios** nos doentes intoxicados obteve-se a seguinte evolução:

	1.º Dia	2.º Dia	3.º Dia	4.º Dia	5.º Dia	6.º Dia	7.º Dia	8.º Dia	9.º Dia
Tempo de protrombina	42,61	59,06	45,10	68,08	41,50	15,58	23,23	16,15	21,55
Albumina	4,07	3,46	2,55	2,55	2,55	2,69	3,16	2,54	3,08
Bilirrubina Total (mg/dl)	4,13	14,04	7,42	6,84	7,27	8,24	8,82	3,50	9,49
TGO (U/l)	1832,67	1880,20	1582,50	1581,75	894,50	196,75	168,50	82,00	89,00
TGP (U/l)	3544	2951	3379	2365	2767	1066	922	239	417
FA	137,00	74,67	85,00	247,00	64,00	91,00	87,00	-	-
INR	2,29	3,31	4,59	3,24	3,00	1,17	2,21	2,27	1,80

Tabela III. Valores médios para cada um dos parâmetros analíticos analisados.

A média de valores (tanto de TGO como de TGP) é bastante acima do limite superior normal (35 e 45 U/L respectivamente) no momento do internamento, seguindo a sua linha

de evolução um decréscimo até valores próximos da normalidade no 9º dia de internamento, mais proeminente para a TGO (TGO no 9º dia- 89U/L) (Gráfico 8).

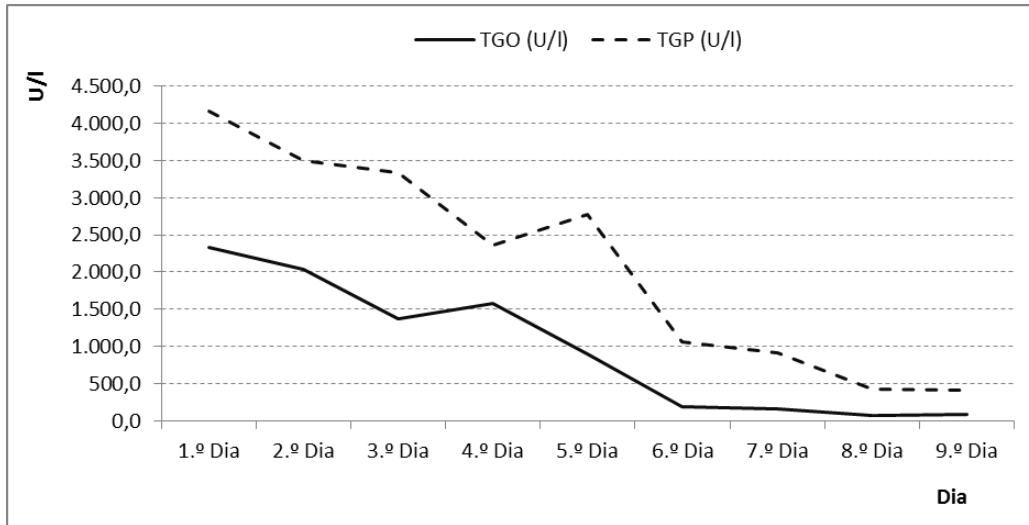


Gráfico 8. Valores médios para TGO e TGP nos 9 dias de internamento.

Como esperado, a bilirrubina tem uma elevação mais tardia que a TGO e TGP apresentado o seu valor máximo no 2º dia de internamento (BT-14mg/dL). Essa evolução é variável ao longo do internamento, no qual se destaca que no 9º dia de internamento os valores ainda não normalizaram (BT>1mg/dL) (Gráfico 9)

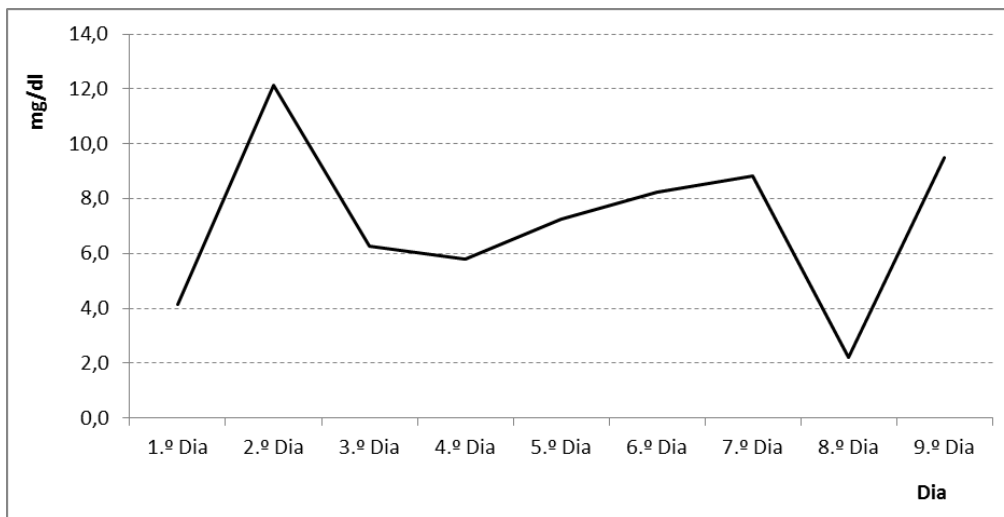


Gráfico 9. Valores médio para a Bilirrubina total nos 9 dias de internamento.

O tempo de protrombina, marcador importante de prognóstico, no momento da entrada no hospital apresenta um valor médio bastante acima do normal (TP-42,61s; TP (N)>11s) atingindo um pico sobretudo no 4º dia de internamento (valor médio 68s) decrescendo a partir deste momento, contudo sem alcançar os valores normais no 9º dia de internamento (TP-21s) (Gráfico 10).

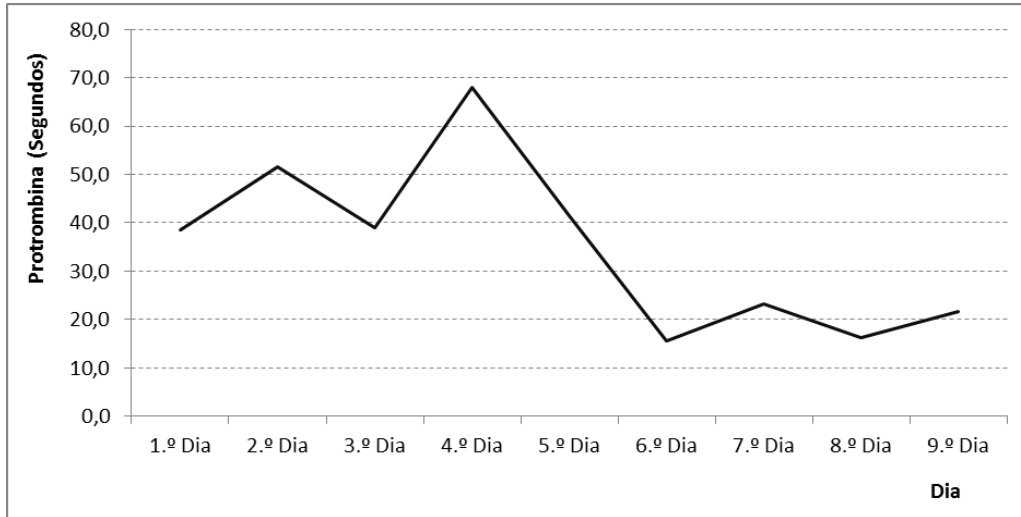


Gráfico 10. Valores médios para o tempo de protrombina nos 9 dias de internamento

A albumina não sendo um marcador de lesão hepática aguda não deveria demonstrar-se diminuído. Contudo verifica-se que a albumina se encontra, maioritariamente, abaixo do limite inferior normal (<3.5g/dL) mas sem alcançar valores de uma hipoalbuminemia marcada (<2.5g/dL) (gráfico 11).

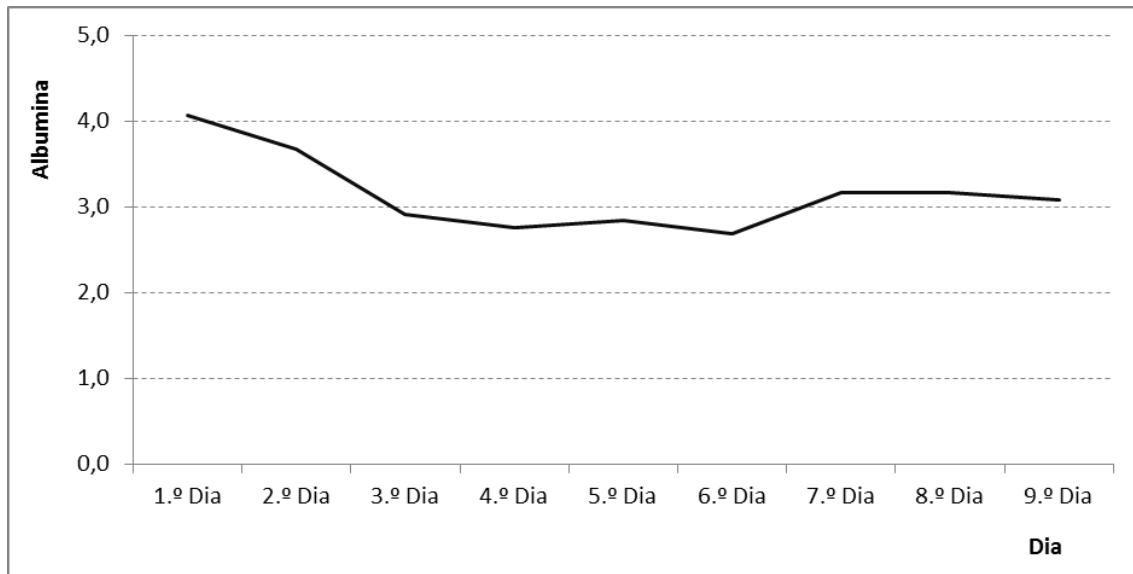


Gráfico 11. Valores médios da Albumina nos 9 dias de internamento

Relativamente ao tratamento instituído, apenas 28,6% fez carvão activado, mas a maioria fez perfusão de Penicilina (57,1%) e acetilcisteína (57,1%); a silibinina foi instituída em menos de metade dos doentes intoxicados (42,9%) (Tabela IV).

	Carvão		Penicilina		Silibinina		Acetilcisteína	
	N	%	N	%	N	%	n	%
Sim	2	28,6	4	57,1	3	42,9	4	57,1
Não	5	71,4	3	42,9	4	57,1	3	42,9
Total	7	100	7	100	7	100	7	100

Tabela IV. Tratamento instituído nos doentes intoxicados.

Em todos os doentes foram excluídas outras possíveis causas de falência hepática aguda, nomeadamente, hepatites virais (HVA, HVB,HVC), hepatite autoimune e hepatite medicamentosa.

Discussão

Esta amostra de intoxicados é heterogênea em termos demográficos, variando as idades de 33 a 73 anos de idade.

A sazonalidade das intoxicações, maioritariamente no mês de Novembro, é consensual na revisão bibliográfica realizada e previsível, uma vez que é nesta altura do ano que se dá a frutificação dos fungos (16). Contudo há casos a ocorrer em Setembro e Dezembro, o que não está descrito na literatura revista.

A identificação de cogumelos é realizada numa minoria de casos: nos casos referidos neste hospital a identificação baseou-se em métodos empíricos.

O diagnóstico é baseado na anamnese, sinais e sintomas clínicos e testes laboratoriais. A dificuldade, por vezes, é associar a apresentação clínica com a ingestão de cogumelos, uma vez que há um intervalo de tempo desde a ingestão ao início dos sintomas.

Existem questões chave para orientar o médico quanto a um diagnóstico, assim como, dar início à respectiva terapêutica:

- descrição do cogumelo ingerido;
- meio ambiente a partir do qual foi efetuada a colheita do cogumelo;
- número de diferentes tipos de cogumelos ingeridos;
- armazenamento antes do consumo;
- início de sintomas semelhantes em pessoas que ingeriram o mesmo cogumelo;
- intervalo de tempo entre a ingestão e o início dos sintomas.

As amanitinas são resistentes à cozedura e a longos períodos de armazenamento a frio. Desse modo, em contraste com outras toxinas ou bactérias, os Amanita Phalloides não podem ser excluídos na presença dessas condições (17) (18). A análise dos níveis de amatoxina sérica é um método não disponível por rotina. O único teste laboratorial específico para detecção de amanitinas é a pesquisa da alfa-amatoxina na urina. O papel deste método consiste em confirmar ou excluir o diagnóstico, não serve para avaliar a gravidade. Podem ser utilizados vários métodos de análise (RIA, ELISA, cromatografia de camada fina- HPLC), que são altamente sensíveis, sem falsos-negativos se realizados nas primeiras 48 horas após a ingestão (19): de referir que períodos de tempo longos podem diminuir a precisão do teste. Contudo estes testes raramente estão disponíveis na prática clínica e apenas identificam a alfa-amanitina. Embora este seja o ciclopeptídeo mais tóxico, alguns cogumelos apresentam outras toxinas do mesmo grupo que não seriam detectadas por estes testes, o que evidencia problemas de sensibilidade. Assim, a avaliação seriada da lesão e da função hepáticas assume-se como vital. Para além disso,

a relação entre a concentração da alfa-amanitina e a intensidade do dano é fraca, como mencionado anteriormente (7).

Relativamente à sintomatologia, como referido anteriormente, nenhum caso (exceptuando o doente 8, ausência de informação) apresentou um período de latência inferior a 6 horas, o que é típico de um quadro hepatotóxico.

O quadro clínico devido a *Amanita Phalloides* pode variar desde uma apresentação suave subclínica a um curso fulminante. Como resultado, nem todos os pacientes com *Amanita* desenvolvem falência hepática aguda. A severidade da intoxicação depende da quantidade de toxina ingerida e do tempo decorrido entre a ingestão e o início do tratamento. O quadro clínico de intoxicação *Amanita Phalloides* é classicamente dividido em quatro fases consecutivas:

Fase 1) “Lag phase” (período de latência) - caracterizada pela ausência de sinais ou sintomas. O período de incubação varia de 6 a 40 horas (média de 10 horas). É importante para o diagnóstico precoce a suspeita de intoxicação por amatoxina quando o intervalo de tempo entre a ingestão e o início dos sintomas é relativamente prolongado, uma vez que, outros cogumelos tóxicos que não causam hepatotoxicidade geralmente induzem uma síndrome gastrointestinal precocemente (1-2h após a ingestão);

Fase 2) “Gastrointestinal Phase” - caracterizada por náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia secretora intensa (que pode ser sanguinolenta). Esta fase pode ser severa o suficiente, de modo, a causar distúrbios hidroeletrólíticos, acido-base, desidratação e hipotensão. Esta fase dura cerca de 12-24 horas. Após algumas horas, o doente parece ter melhoria clínica, se corrigida a desidratação. Os testes referentes à função renal e hepática poderão ser normais. Se não houver índice de suspeita acerca de, possível, ingestão de cogumelos, o doente pode ser erroneamente diagnosticado com gastroenterite, obtendo alta hospitalar (5) (6) (7);

Fase 3) “Apparent Convalescence” - esta fase ocorre cerca de 36-48 horas após a ingestão, e sinais e sintomas relacionados com envolvimento hepático podem aparecer. Caracteriza-se por falsas melhorias (desaparecimento dos sintomas gastrintestinais), contudo por esta altura deterioram-se gravemente as funções hepática e renal, com aumentos das transaminases. Evidências clínicas de envolvimento hepático podem desenvolver-se (ex: icterícia).

Fase 4) “Acute Liver failure” - nesta última fase, as transaminases aumentam para valores bastante acima dos limites superiores normais e as funções hepática e renal deterioram-se, resultando em hiperbilirrubinemia, coagulopatia, hipoglicemia, acidose, encefalopatia hepática, e insuficiência renal (20) .

Falência multiorgânica, coagulação intravascular disseminada, trombose mesentérica, convulsões e morte podem ocorrer 1-3 semanas após a ingestão (21). Em

contraste, os doentes que seguem um curso favorável conseguem obter recuperação completa e restabelecer uma qualidade de vida normal.

Dos 7 doentes avaliados, aparentemente, 6 doentes encaixam na “Gastrointestinal Phase”, à possível exceção do doente 8 que à entrada apresentava encefalopatia grau II podendo já se encontrar na fase de falência hepática (corroborado posteriormente com os dados laboratoriais).

Como discutido anteriormente, o quadro clínico de intoxicação por *Amanita Phalloides* pode ter um curso fulminante, pelo que a monitorização da evolução clínica é muito baseada na análise de biomarcadores de função e de necrose hepáticos. De facto, há estreita relação entre o quadro e o perfil evolutivo dos biomarcadores, contudo importa ter noção que os testes bioquímicos podem ser normais em doença hepática grave ou podem ser anormais em doenças extrahepáticas (22). As aminotransferases (TGO e TGP), relacionam-se com o dano às células hepáticas, sendo marcadores sensíveis, contudo sem valor prognóstico. Estas apresentam, em valores médios, valores mais elevados nos 3 primeiros dias, assim como o tempo de protrombina, no qual o valor médio apresentou um pico no 4º dia de internamento, decrescendo a partir daí (reduzido tempo de semi-vida do factor VII) mas não atingindo valores da normalidade no 9º dia de internamento. O tempo de protrombina é um importante fator prognóstico e o melhor indicador agudo acerca da síntese hepática. A recuperação dos valores reflecte um conjunto de factores intrínsecos (idade, antecedentes pessoais, etc) e extrínsecos (quantidade de cogumelos ingerida) e ainda de resposta à terapêutica instituída. A elevação da bilirrubina total (aumento tanto da bilirrubina directa como da indirecta) é mais tardia, obtendo um pico médio no 2º dia de internamento, não é fator de prognóstico, contudo níveis bastante elevados associam-se a insuficiência hepática fulminante (doente 8 com valores acima de 20mg/dL, doente 10 e 11 com níveis próximos de 50mg/dL) (22).

É relativamente comum o desenvolvimento de insuficiência renal aguda nos quadros de intoxicação por *Amanita Phalloides* (desidratação, ação direta da toxina). A maioria dos doentes apresentava valores de creatinina acima do normal (>0.9mg/dL), destacando-se o doente 8 com elevação de creatinina na ordem dos 5mg/dL. Na terapêutica tornam-se atrativos os procedimentos de purificação extracorporeal. As amatoxinas são detetadas no soro 24 a 48 horas após a ingestão de cogumelos, mas a sua concentração quando comparada com a urina é bastante inferior. A eliminação extracorpórea inclui a hemodiálise (HD), hemoperfusão (HP), plasmaferese (PL) e MARS e Prometheus. É possível utilizar uma técnica considerada como *lifesaving* e muitas vezes como ponte para o transplante hepático - Prometheus®, conhecida como diálise hepática, e que permite a absorção directa de toxinas de alto peso molecular que se

encontram associadas ao plasma, ao mesmo tempo que elimina toxinas hidrossolúveis através de uma diálise de alto-fluxo. Foi estudado na insuficiência hepática crônica devida a cirrose hepática e pode oferecer redução da mortalidade e melhor resultado para um determinado grupo de pacientes (23). Um estudo concluiu que Prometheus poderia ser usado de modo seguro nas intoxicações por *Amanita Phalloides* reduzindo as complicações renais (sem resultados estatisticamente significativos) (24). O doente 8 foi submetido a esta técnica.

Relativamente a terapêuticas que se mostraram efectivas no tratamento de intoxicação por *Amanita Phalloides* surgem a silibinina, N-acetilcisteína e os antibióticos B-lactâmicos, nomeadamente, a penicilina. A administração da silibinina é recomendada nas primeiras 48 horas após a ingestão dos cogumelos; são administradas doses de 20-50 mg / kg / dia por via intravenosa e o tratamento deve ser continuado por 48-96 horas. Cápsulas de silimarina também podem ser administradas oralmente na dose 1,4-4,2 g / dia. Não têm sido observados efeitos colaterais graves com a administração da sibilina mas náuseas, desconforto epigástrico, cefaleias, artralgias, prurido, urticária têm sido relatados (25). A penicilina G é usada na administração contínua intravenosa de doses elevadas de penicilina G Na / K (1.000.000 UI / kg, no primeiro dia, e depois 500,000 UI / kg para os dois dias seguintes) [30]. N-acetilcisteína é usada em muitos centros em pacientes com falência hepática aguda para além daquela induzida por paracetamol e a sua administração tem sido também proposta em casos de envenenamento por amatoxinas, embora os dados sejam limitados (33, 34).

No caso de uma hepatite fulminante o único tratamento pode ser o transplante hepático. O TH, apesar do potencial de cura, acarreta maior morbidade e mortalidade a longo prazo. Além disso, a escassez de órgãos é uma realidade. O grande dilema em pacientes com falência hepática aguda é encontrar o momento certo para transplantar. Se o procedimento cirúrgico é realizado muito precocemente, o paciente poderia ter sobrevivido sem redução da qualidade de vida. Se a procura por um fígado começa tarde demais, o paciente pode morrer antes de ter um dador disponível. Tudo isto, levou à criação de sistemas de *score* prognóstico, com o objectivo de seleccionar os doentes que mais provavelmente irão morrer se não forem transplantados (10). Para além disso, é de reconhecimento a nível mundial que a procura é superior à disponibilidade de fígados para transplantação (22).

Existem dois tipos de critérios padronizados: Clichy e Kings´college (neste os fatores de prognóstico são agrupados consoante a etiologia é a intoxicação por paracetamol ou não). Os critérios de Clichy consistem em: encefalopatia grau III ou IV ou coma, associado a factor V < 20% (se idade < 30 anos) ou factor V < 30% (se idade > 30 anos). Os critérios de Kings´ College (CKC) consistem (26):

FHF não paracetamol

- Tempo de protrombina > 100s (INR > 6,5), independentemente do grau de encefalopatia
OU 3 dos seguintes, independentemente do grau de encefalopatia
- Idade <10 ou > 40 anos
- Etiologia: Hepatite não A, não B; induzida por drogas
- Duração da icterícia > 7 dias
- Tempo de protrombina > 50 (INR > 3,5)
- Bilirrubina sérica > 300 µmol/L (17,5 mg/dl)

FHF induzida pelo paracetamol:

- PH sanguíneo > 7,30, independentemente do grau de encefalopatia
OU todos os seguintes:
- Tempo de protrombina > 100s (INR > 6,5)
- Creatinina > 300 µmol/L (3,4 mg/dl)
- EH grau III ou IV

De acordo com estudos comparativos, os CKC aparentam ser superiores aos critérios de Clichy (27).

Escudie et al. em um estudo retrospectivo incluindo 27 pacientes internados por intoxicação por *Amanita Phalloides*, sugeriu que a encefalopatia não deve ser um pré-requisito absoluto para decidir o transplante de fígado. No entanto, independentemente de quaisquer outras variáveis (creatinina, pH, encefalopatia), uma diminuição no índice de protrombina abaixo de 10% do normal (INR > 6) 4 dias ou mais após a ingestão deve levar a considerar transplante urgente (28). Curiosamente, estes autores propuseram que o intervalo entre a ingestão de cogumelos tóxicos e o início da diarreia inferior a 8 h deve levar um acompanhamento cuidado especial por causa do alto risco de *outcome* fatal. O fator V foi proposto como sendo ligeiramente superior ao índice de protrombina, identificando doentes com maior probabilidade de resultado fatal com 24h de antecedência (28).

Nesta amostra, dois doentes foram transplantados (doente 10 e 11). Ambos a atingir tempos de protrombina superiores a 120 s (INR > 6) em pelo menos dois dias de internamento, assim como bilirrubina total > 17,5 mg/dL, hepatite de origem não A e não B ou induzida por drogas. Quanto ao fator V, ambos obtiveram fator V inferior a 5% nos primeiros dois dias de internamento. Como tal os doentes preencheram os critérios de CKC para intoxicação não paracetamol mas não preenchendo na totalidade os critérios

de Clichy uma vez que não houve desenvolvimento de encefalopatia grau III ou IV. Contudo cada caso deve ser avaliado individualmente.

Tal como referido anteriormente no estudo de Escudié concluiu-se que diarreia antes das 8h após o consumo de cogumelos é fator de mau prognóstico. Nestes dois doentes o seu aparecimento foi anterior às 8h (6 e 7h respectivamente para doente 10 e 11) após intoxicação.

Conclusão

A análise destes resultados releva a importância da necessidade de um maior conhecimento acerca do tema e da identificação precoce da intoxicação por *Amanita Phalloides*. Uma intervenção tardia e desadequada pode resultar em morte. O período de latência, a análise da evolução dos perfis hepático e renal, para além de uma anamnese cuidada são fundamentais para estabelecer critérios de gravidade e a possibilidade de transplante hepático. Surgimento precoce de diarreia (<8h) é sinal de *outcome* possivelmente fatal. Destaca-se, também, o tempo de protrombina como importante fator prognóstico e decisivo para transplante hepático. Uma monitorização cuidadosa e apertada deve ser instituída devido ao alto risco de *outcome* fatal (mortalidade pode chegar a 10-20%). O desenvolvimento de encefalopatia não deve ser considerado como fator decisivo absoluto para transplantação emergente. Quanto aos critérios de transplante, os mais universalmente usados são os Critérios de King's College, sobretudo os não paracetamol, contudo cada doente deve ser avaliado individualmente, uma vez que apesar de Portugal ser um país de destaque a nível mundial no que se refere a transplantação hepática, ressalta-se o facto de que a disponibilidade de fígados para transplante hepático é inferior à sua procura a nível mundial e uma intervenção o mais precoce possível pode ser *Lifesaving*, tratamento de suporte juntamente com terapêutica mais dirigida (Penicilina, N-acetilcisteína, silibinina) são importantes para evitar maior lesão hepática, conseguindo evitar a necessidade de transplantação

Agradecimentos

Endereço um agradecimento especial à minha orientadora Prof. Doutora Helena Pessegueiro e ao meu co-orientador Dr. Paulo Maia.

Agradeço, igualmente, à Professora Paula Odete pela sua prestável ajuda no tratamento de dados.

Agradeço ao Dr. Francisco Xavier pelo apoio prestado sobre o conhecimento do mundo da micologia e pelo incentivo para a escolha do tema.

Bibliografia

1. **De Haro, L et all (1999)** Intoxications par Champignons: Experience du centre anti-poisons de Marseille en 1994 et 1998. *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique*. 30:1-8.
2. **Jacobs J, Von Behren J, Kreutzer R.(1996)** Serious mushroom poisonings in California requiring hospital admission, 1990 through 1994. *The Western Journal of Medicine*. 165:283-288.
3. **Litovitz TL, Clark LR, Soloway RA.(1994)** Annual Report of American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Public Health Reports*. 113:546-584.
4. **Oliveira, P.(2009)** Intoxicação por ingestão de cogumelos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 18:257-263.
5. **Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, Younossi ZM. (2001)** Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012:3195-8.
6. **F. Enjalbert, S. Rapior, J. Nouguié-Soulé, S. Guillon, N.(2002)** "Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis". *Journal of Toxicology*. 40:715-757.
7. **Karlson-Stiber C, Persson H. (2003)** Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicon*. 42:339-49.
8. **Madhok, M. (2007)** Amanita bisporigera: ingestion and death from mistaken identity. *Minnesota Medicine*. 90:48-50.
9. **Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S.(2001)** Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. *Swiss Med Wkly*. 131:616-7.
10. **Luca Santi, 1 Caterina Maggioli,1 Marianna Mastroroberto,2 Manuel Tufoni,1 Lucia Napoli,1 and Paolo Caraceni1 (2007)**. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *International Journal of Hepatology*. 466-473.
11. **Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, Neuschwander-Tetri BA, Weber JA, Thompson MW. (2006)** Amanita bisporigera ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatric Emergency Care*. 177-80.
12. **Brent, Jeffrey (2005)** *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*.
13. **L. Fiume, S. Sperti, L. Montanaro, C. Busi, and D. Costantino(1977)** Amanitins do not bind to serum albumin. *The Lancet*. 1:1111.
14. **H. Faulstich, A. Talas, and H. H. Wellhoner (1984)**. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. *Archives of Toxicology*. 56:190-194.
15. **Gibbons, R. B.(1982)** Mushroom poisoning. *Comprehensive Therapy*. 8:33-39.
16. **Piqueras, J. (2001)** Caratteristiche Epidemiologiche Delle Intossicazioni Da Fungí In Catalunya. *Pagine Di Micologia*. 17:151-154.

17. **Berger KJ, Guss DA.(2005)** Mycotoxins revisited: Part I. *Journal of Emergency Medicine*. 28:53-62.
18. **A.Mas.(2005)** "Mushrooms, amatoxins, and the liver". *Journal of Hepatology*. 42:166–169.
19. **R. Butera, C. Locatelli, T. Coccini, and L. Manzo. (1975)** Diagnostic accuracy of urinary amanitin in suspected mushroom poisoning: a pilot study. *Journal of Toxicology*. 42:901–912.
20. **Harrison, B. Paaso and D. C.(1975)** " A new look at odl problem: mushroom poisoning. Clinical presentations and new therapeutic approaches". *American Journal of Medicine*. 505–509.
21. **Sanz P, Reig R, Borrás L, Martínez J, Máñez R, Corbella J. (1988)** Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in fatal Amanita poisoning. *Human and experimental Toxicology*. 7: 199-201.
22. **Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Ed. (2011)** *Harrison's Principles of Internal Medicine*.
23. **Rifai K, ,Kribben A, Gerken G, et al.(2010)** Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): a prospective randomized controlled multicenter study. *45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010)*.
24. **Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. (2012)**Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 21:171-6.
25. **Koppel, C.(1993)** " Clinical Symptomatology and management of Mushroom Poisoning". *Toxicon*. 31:1513-40.
26. **Bernuau, J.(1993)** Selection for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 19:486–487.
27. **EL, Renner (2007)**. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *Journal of Hepatology*. 46:554-7.
28. **Luc Escudié¹, Claire Francoz¹, Jean-Pierre Vinel², Rami Moucari¹, Maxime Cournot³, Valérie Paradis⁴, Alain Sauvanet⁵, Jacques Belghiti⁵, Dominique Valla¹, Jacques Bernuau¹, François Durand¹.(2007)** Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 46:466–473.