

DATA CONFIDENTIALITY

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

INFORMED CONSENT

Obtained.

REFERENCES

- Boesgaard-Kjer D, Boesgaard-Kjer D, Kjer JJ. Primary umbilical endometriosis (PUE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:44-5.
- Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82:453-61.
- Kyamidis K, Lora V, Kanitakis J. Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis: report of a new case with immunohistochemical study and literature review. *Dermatol Online J.* 2011;17:5.
- Ghosh A, Das S. Primary umbilical endometriosis: a case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:807-9.
- Ecker AM, Donnellan NM, Shepherd JP, Lee TT. Abdominal wall endometriosis: 12 years of experience at a large academic institution. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:363.e1-5.
- Lopez-Soto A, Sanchez-Zapata MI, Martinez-Cendan JP, Ortiz Reina S, Bernal Mañas CM, Remezal Solano M. Cutaneous endometriosis: presentation of 33 cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;221:58-63.
- Pariza G, Mavrodin CI. Primary umbilical endometriosis (Villar's nodule) - case study, literature revision. *Chirurgia.* 2014;109:546-9.
- Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:23-32.
- Van den Nouland D, Kaur M. Primary umbilical endometriosis: a case report. *Facts Views Vis Obgyn.* 2017;9:115-9.
- Stojanovic M, Brasanac D, Stojicic M. Cutaneous inguinal scar endosalpingiosis and endometriosis: case report with review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2013;35:254-60.
- Rosina P, Pugliarello S, Colato C, Girolomoni G. Endometriosis of umbilical cicatrix: case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2008;16:218-21.
- Bagade PV, Giurguis MM. Menstruating from the umbilicus as a rare case of primary umbilical endometriosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2009;3:9326.
- Heller DS. Lesions of the umbilicus: what the minimally invasive gynecologic surgeon needs to know about the belly button. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19:680-3.
- Dadhwal V, Gupta B, Dasgupta C, Shende U, Deka D. Primary umbilical endometriosis: a rare entity. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:119-20.
- Zhai J. Spontaneous cutaneous endometriosis in the mons pubis region: a case report diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2014;42:615-8.

Um Afrodisíaco Potencialmente Fatal: Intoxicação por Cantaridina

A Potentially Fatal Aphrodisiac: Cantharidin Poisoning



Priscila DIAZ¹, António CARNEIRO¹, Vera MONTES², Sara ALVES³
 Acta Med Port 2020 Apr;33(4):284-287 • <https://doi.org/10.20344/amp.11567>

RESUMO

A cantaridina é uma toxina extraída de coleópteros, comumente conhecidos como 'Spanish fly'. Historicamente utilizada como afrodisíaco, vesicante e abortivo. A intoxicação por este agente encontra-se amplamente descrita, tipicamente com envolvimento das mucosas gastrointestinal, com hemorragia digestiva, e genitourinária, com hematúria e lesão renal aguda. Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, com 51 anos que desenvolveu um quadro de intoxicação aguda por cantaridina, após ingestão de uma preparação ('chá') desta substância, com ardor na cavidade oral, diarreia, disúria, hematúria, lesão renal aguda e com um quadro neurológico atípico. A toxicidade pela cantaridina é sistémica, contudo, o envolvimento neurológico é raro. Dada ausência de um antídoto, preconiza-se a terapêutica de suporte. Este caso reforça a importância de uma anamnese detalhada, incluindo a utilização de produtos 'naturais' ou de ervanária (i.e. de origem não controlada), e da necessidade de alertar os doentes para a sua potencial toxicidade.

Palavras-chave: Afrodisíacos; Cantaridina/toxicidade; Dípteros; Intoxicação/etiologia

ABSTRACT

Cantharidin is a toxin extracted from coleoptera beetles, commonly known as 'Spanish fly'. Traditionally it was used as an aphrodisiac, a vesicant or as an abortifacient. Intoxication by this substance has been widely reported, generally associated with gastrointestinal complications, such as digestive hemorrhage, and genitourinary disorders, such as hematuria and acute kidney injury. The authors describe the case of a 51-year old male patient who developed severe cantharidin poisoning after ingesting a preparation ('tea formulation') containing the substance. The patient reported a burning sensation in his oral cavity, diarrhea and hematuria, having sustained acute kidney injury and atypical neurological symptoms. Due to the lack of an antidote, the available treatment options are reduced to supportive measures. This case strengthens the need for a thorough medical history to ascertain the use of 'natural' products and

1. Serviço de Medicina Interna. Hospital de Cascais. Cascais. Portugal.

2. Serviço de Neurologia. Hospital de Cascais. Cascais. Portugal.

3. Serviço de Medicina Interna. Hospital Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

✉ Autor correspondente: Priscila Diaz. milenediaz22@gmail.com

Recebido: 16 de novembro de 2018 - Aceite: 10 de janeiro de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020



medicinal herbs (i.e. of unregulated origin), and the importance of educating the community to their potential toxicity.

Keywords: Aphrodisiacs; Cantharidin/toxicity; Diptera; Poisoning/etiology

INTRODUÇÃO

A cantaridina é uma substância produzida por insectos da ordem Coleoptera, destacando-se as famílias *Meloidae* e *Oedemeridae*, das quais a espécie mais conhecida é a *Lytta vesicatoria* ou 'Spanish fly'.^{1,3} Tem sido classicamente utilizada como afrodisíaco e abortivo.^{1,2} Apresenta ainda um efeito vesicante quando utilizado topicamente, devido à acantólise intradérmica que provoca, pelo que é ainda utilizado como medicamento no tratamento de verrugas e molusco contagioso e vesicante.^{1,2} O seu efeito afrodisíaco é um mito, provavelmente induzido pela observação de congestão pélvica e priapismo na intoxicação, e a sua ingestão com esta intenção é a que se associa frequentemente com intoxicações graves ou fatais.⁴ O seu potencial terapêutico como citostático tem sido estudado e proposto, mas é atualmente limitado pela sua elevada toxicidade.^{3,5,6}

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, com 51 anos, leucodérmico, autónomo, com história pessoal conhecida de dislipidémia mista, medicado com rosuvastatina e fenofibrato, e hábitos tóxicos cessados há mais de 10 anos (cocaína e heroína). Admitido no serviço de urgência por sensação de ardor na cavidade oral, hipogeusia, hiposmia, vómitos, diarreia, disúria e hematúria com dois dias de evolução. Foi apurada a ingestão de "chá afrodisíaco", que se revelou conter cantaridina, adquirido em mercado não regulado (uma colher de chá do preparado dissolve-se numa chávena de água), com consumo imediatamente antes do início dos sintomas. À observação encontrava-se taquicárdico (105 bpm) e desidratado. A gasimetria de sangue arterial revelou uma acidémia metabólica com gap aniónico aumentado (Tabela 1) e, analiticamente, apresentava uma lesão renal aguda com elevação dos parâmetros inflamatórios (Tabela 2). Foram realizadas hemoculturas e urocultura. Adicionalmente, realizou uma tomografia abdomino-pélvica, que não revelou alterações de relevo.

Tabela 1 – Gasimetria de sangue arterial (FiO₂ 21%), à admissão

pH	7.34	[7,35 – 7,45]
pO ₂	87,2 mmHg	[80 – 100]
pCO ₂	30,3 mmHg	[35 – 45]
HCO ₃ ⁻	16,1 mmol/L	[23 – 29]
SatO ₂	95,8%	[95% – 97%]
Na ⁺	137 mmol/L	[134 – 146]
K ⁺	3,7 mmol/L	[3,4 – 5,0]
Ca ⁺⁺	0,96 mmol/L	[1,1 – 1,35]
Cl	95 mmol/L	[98 – 106]
Excesso de base	- 7,7 mmol/L	[-2 / +2]
Gap aniónico	24 mEq/L	[8 – 16]
Lactato	2,43 mmol/L	[0,5 – 1,6]
Glucose	136 mg/dL	[70 – 105]

Foi assumida intoxicação por cantaridina com lesão renal aguda AKIN III. Os exames culturais foram negativos. Sob medidas de suporte, apresentou recuperação completa da função renal, com diurese mantida, sem necessidade de terapêutica de substituição renal. Contudo, desenvolveu um quadro neurológico exuberante, com parestesias ao nível dos membros inferiores e síndrome confusional aguda, com desorientação e alucinações visuais complexas, com resposta favorável à terapêutica neuroléptica, mantendo a anosmia e hipogeusia, inicialmente referidas. Ao exame neurológico destacava-se hipostesia álgica da face e extremidades dos quatro membros, com compromisso marcado da sensibilidade profunda dos membros inferiores, com marcha atáxica (tipo sensorial). Realizou ressonância magnética cranioencefálica e electromiografia dos membros que não revelaram alterações de relevo. O doente iniciou um programa vigoroso de reabilitação motora, com melhoria clínica; aos seis meses após alta, com recuperação significativa da sensibilidade, com marcha autónoma, contudo, mantendo hemiataxia direita sensorial, sem outros défices neurológicos.

DISCUSSÃO

A cantaridina é uma substância cuja toxicidade é relatada episodicamente em contexto de consumo tradicional. À temperatura ambiente, é um sólido incolor, inodoro e insípido, solúvel em solventes orgânicos como éter, clorofórmio e acetona, mas praticamente insolúvel em água. Devido à sua elevada estabilidade, pode permanecer intacta no insecto morto ou mesmo em alimentos contaminados.³ Relativamente ao seu efeito a nível celular, vários estudos *in vitro* e *in vivo*, em animais, demonstraram uma elevada afinidade por proteínas fosfatases (PP, *protein phosphatase*) 1 a 5, com inibição da sua actividade catalítica em vários órgãos, como coração, fígado e rim, e indução da apoptose celular.^{3,5-7} A cantaridina circula no sangue ligada à albumina e tem excreção renal (lenta).⁴

Tabela 2 – Estudo analítico à admissão

Hemoglobina	19,1 g/dL	[13 – 18]
Hematócrito	54,2%	[40 – 54]
Leucócitos	17 100/μL	[4000 – 11 000]
Plaquetas	270 000/μL	[150 000 – 400 000]
Creatinina	6,78 mg/dL	[0,70 – 1,30]
Ureia	123 mg/dL	[< 50]
Sódio	135 mmol/L	[136 – 145]
Potássio	3,99 mmol/L	[3,50 – 5,10]
Cloro	95 mmol/L	[96,0 – 107,0]
CK	738 UI/L	[39,0 – 308,0]
LDH	647 UI/L	[87 – 241]
PCR	9,37 mg/dL	[< 0,3]

CK: creatinina quinase; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reactiva

A intoxicação por esta substância tem sido amplamente descrita e pode ocorrer através do contacto com mucosas, pele ou por ingestão (com uma dose mínima de 10 mg),⁸ com uma dose letal média estimada em 1 mg/kg. Os sintomas parecem surgir entre duas a 14 horas após exposição ao tóxico.^{2,9} Em termos da sua toxicidade por sistema de órgão, descreve-se:

- Gastrointestinal: sensação de ardor ao nível da orofaringe com lesões bolhosas, disfagia, dor abdominal, vômitos, mucosite hemorrágica do tracto gastrointestinal com hematemese e hematoquezias, diarreia^{2,4};
- Genitourinária: destacando-se a lesão renal aguda frequentemente oligo-anúrica, por necrose tubular aguda e destruição glomerular (congestão tubular secundária a descamação tubular renal, edema da membrana glomerular); tipicamente, cursa com disúria, hematúria,^{7,10} priapismo e dor pélvica, por congestão vascular,² e, por vezes, metrorragias⁴;
- Cardíaca: com perturbação do ritmo cardíaco (sendo a taquicardia sinusal a manifestação mais frequente), com instabilidade do segmento ST e disritmias ventriculares (por vasoconstricção coronária)^{8,11}; alguns relatos de autópsias descrevem focos hemorrágicos do subendocárdio e pericárdio^{4,11}; a miotoxicidade parece ocorrer por inibição das fosfatases 1 e 2a, e não por interferência directa no cálcio intracelular¹¹;
- Cutânea: por degeneração da placa desmosomal, com irritação local, acantólise e desenvolvimento de lesões vesicobolhosas ou ulceradas^{1,4};
- Neurológica: com alteração do estado de consciência, hipertonia, hiperreflexia, crises epiléticas, ataxia, polineuropatia inflamatória periférica; geralmente, não são reportadas alterações do estudo líquido cefalorraquidiano; algumas autópsias relatam equimoses das meninges e petéquias cerebrais^{3,4,9};
- Sintomas constitucionais: febre⁹;
- Hematológica: anemia, leucocitose, trombocitopenia,⁹ coagulação intravascular disseminada⁴;
- Respiratória: descrita raramente, com edema pulmonar não cardiogénico, hemorragia brônquica e subpleural.⁴

O diagnóstico baseia-se na anamnese, dada ausência de um método específico de detecção do tóxico no sangue, tecidos ou fluidos corporais; a sua identificação em

laboratório é possível através de métodos de difração de raio-X, microsublimação ou processamento complexo dos órgãos afectados,¹² ou cromatografia gasosa e espectroscopia de massa.⁴

Dada a ausência de um antídoto, o tratamento actualmente preconizado é de suporte. A absorção pelo tubo digestivo parece ser reduzida pela administração de carvão e aumentada por gorduras,³ pelo que o doente deve ingerir água em abundância e evitar alimentos gordurosos. O vômito também não deve ser induzido para evitar novo dano esofágico.¹ A terapêutica de substituição renal não parece oferecer benefício significativo dada a elevada afinidade da cantaridina para a albumina.⁴

CONCLUSÃO

Este caso pretende ilustrar a tendência não negligenciável da população actual para o consumo de produtos de origem não controlada com uma exposição crescente aos seus efeitos tóxicos, e do papel central da anamnese rigorosa que permita um diagnóstico adequado e atempado. A intoxicação por cantaridina será um exemplo paradigmático desta problemática, sobretudo, dada a sua elevada toxicidade sistémica, com especial destaque para o envolvimento neurológico acima reportado, raramente descrito na literatura.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos de garantia de confidencialidade de dados pessoais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram conflitos de interesse.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade do domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin revisited, a blistering defense of an ancient medicine. *Arch Dermatol*. 2001;137:1357-60.
2. Cotovio P, Silva C, Marques MG, Ferrer F, Costa F, Carreira A, et al. Acute kidney injury by cantharidin poisoning following a silly bet. *Clin Kidney J*. 2013;6:201-3.
3. Gonheim K. Cantharidin toxicosis to animal and human in the world: a review. *Stand Res J Toxicol Environ H Sc*. 2013;1:1-16.
4. Karras D, Farrell S, Harrigan R, Henretig F, Gealt L. Poisoning from "Spanish Fly" (Cantharidin). *Am J Emerg Med*. 1996;14:478-83.
5. Bonness K, Aragon I, Rutland B, Ofori-Acquah S, Dean N, Honkanen R. Cantharidin-induced mitotic arrest is associated with the formation of aberrant mitotic spindles and lagging chromosomes resulting, in part, from the suppression of PP2A α . *Mol Cancer Ther*. 2006;5:2727-36.
6. Li HC, Xia ZH, Chen YF, Yang F, Feng W, Cai H, et al. Cantharidin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by suppressing autophagy and inducing apoptosis in vitro and in vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43:1829-40.
7. Massicot F, Dutertre-Catella H, Pham-Huy C, Liu XH, Duc H, Warnet J. In vitro assessment of renal toxicity and inflammatory events of two protein phosphatase inhibitors cantharidin and nor-cantharidin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96:26-32.
8. Nyazema N. Cantharidin poisoning: a review. *SA Fam Pract*. 1989;10:70-

- 3.
9. Binali A, Shabana M, Fifi S, Dawood S, Shehri A, Barki A. Cantharidin poisoning due to blister beetle ingestion in children. Sultan Qaboos Univ Med J. 2010;10:258-61.
10. Smith RM. The origin of urinary casts; an experimental study. Boston Med Surg J. 1908;158:696-701.
11. Knapp J, Boknik P, Huke S, Lüss H, Müller FU, Müller T, et al. The mechanism of action of cantharidin in smooth muscle. Br J Pharmacol. 1998;123:911-9.
12. Nickolls LC, Teare D. Poisoning by cantharidin. BMJ. 1954;2:1384-6.