

INTOXICAÇÃO POR AGONISTA BETA ADRENÉRGICO

PAULO CARROLA, NUNO DEVESA, JOSÉ MANUEL SILVA, FERNANDO RAMOS,
MÁRIO B. ALEXANDRINO, JOSÉ J. MOURA

Serviço de Medicina II. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

Departamento de Bromatologia. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO/SUMMARY

Os autores descrevem dois casos clínicos (pai e filha), que recorreram ao Serviço de Urgência com tremor das extremidades, ansiedade, palpitações, náuseas, cefaleias e tonturas, duas horas após ingestão de fígado de vaca. Analiticamente apresentavam leucocitose com neutrofilia, hipocaliémia e hiperglicémia. Após tratamento com potássio e.v. e propranolol, houve desaparecimento da sintomatologia no SU. Os sintomas reapareceram em casa, pois os doentes não tomaram a medicação prescrita, e persistiram durante cinco dias. A análise posterior do soro de ambos os doentes revelou presença de clenbuterol (65,5 hg/ml no pai e 58 hg/ml na filha). O fígado do animal apresentava uma concentração de 1,42 mg/kg.

O clenbuterol é um agonista β -adrenérgico pouco específico, com algumas indicações veterinárias. No entanto, este fármaco é usado ilegalmente como promotor do crescimento.

Os autores pretendem deste modo alertar os médicos para este problema, nomeadamente aqueles que realizam Urgência Hospitalar.

Palavras chave: intoxicação alimentar, agonista adrenérgico beta, clenbuterol, hipocaliémia.

ADRENERGIC BETA-AGONIST INTOXICATION

The authors describe two clinical cases (father and daughter), observed in the Hospital Urgency with distal tremors, anxiety, palpitations, nausea, headaches and dizziness, two hours after ingestion of cow liver. They also had leucocytosis (with neutrophilia), hypokalemia and hyperglycaemia. After treatment with potassium i.v. and propranolol, the symptoms disappeared. The symptoms recurred at home because the patients didn't take the prescribed medication and persisted for five days, with spontaneous disappearance.

The serum of both patients revealed the presence of clenbuterol (65 hg/ml – father and 58 hg/ml – daughter). The animal's liver had a concentration of 1,42 mg/kg.

Clenbuterol is a β -adrenergic agonist with low specificity, with some veterinary indications. However, this substance has been illegally used as a growth's promotor.

We intend to alert doctors for this problem, particularly those that work in the Urgency.

Key words: food poisoning, adrenergic beta-agonists, clenbuterol, hypokalemia.

INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos aos animais, quaisquer que sejam os fins, pode conduzir à ingestão posterior dos mesmos pelo Homem, ainda que em quantidades diminutas. Esta exposição a fármacos através da cadeia alimentar constitui, hoje em dia, um tema que suscita grande emotividade entre os consumidores e preocupa as instituições nacionais, europeias e mundiais, pelas consequências que pode trazer para a saúde da população.

O clenbuterol é um fármaco β -adrenérgico que aumenta o peso corporal, diminui a quantidade de gordura e estimula o crescimento muscular, pelo que se utiliza de forma ilegal para engordar os animais, obtendo-se assim maior rentabilidade económica¹. O uso ilegal desta substância tem dado origem a vários casos de intoxicação alimentar, o que sublinha a necessidade de desenvolver melhores métodos de detecção e sistemas de controlo². Estão descritos diversos casos de intoxicação por clenbuterol na literatura internacional, mas não existe, até ao momento, nenhuma publicação nacional referindo este tipo de intoxicação.

Na Europa, este tipo de intoxicação começou a atingir uma dimensão preocupante a partir do final dos anos 80². Em Espanha, por exemplo, foram descritos 135 casos de intoxicação entre Outubro de 1989 e Julho de 1990 no centro do país, e 232 casos entre Janeiro e Abril de 1992 na região norte. Nalguns casos o clenbuterol foi administrado conjuntamente com substâncias antitiroideas, como o tiouracilo e metimazole, com o objectivo de promover a retenção de água e aumentar o peso do animal².

De seguida, descrevem-se dois casos clínicos de intoxicação por clenbuterol, pai e filha, que recorreram no mês de Maio do ano 2000 ao Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), não só pela sintomatologia apresentada, mas também pelo receio de estarem contaminados pela “doença das vacas loucas”.

1º caso

Doente do sexo masculino, 58 anos de idade, casado, bancário, residente na Lousã, recorreu ao Serviço de Urgência dos HUC, com tremor grosseiro das extremidades, palpitações e náuseas duas horas após ingestão de fígado de vaca.

No que se refere aos antecedentes pessoais, de salientar hiperplasia benigna da próstata diagnosticada há cerca de 12 anos (medicado com 0,4 mg de tamsulosin diários), história de litíase renal e infecção antiga pelo vírus da Hepatite B. A alimentação era regular e aparentemente equilibrada. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame físico apresentava um bom estado geral, com pele e mucosas coradas e hidratadas, tremor intenso das extremidades, tipo postural e ansiedade. Encontrava-se apirético e a auscultação cardíaca e pulmonar não revelaram alterações. O pulso era rítmico e cheio, com uma frequência de 90/min. A tensão arterial apresentava-se normal, com o seguinte valor: 140/80 mmHg. O exame abdominal não revelou alterações.

Dos exames realizados à entrada no serviço de urgência, destacaram-se leucocitose (12.1 G/l) com neutrofilia (83,9 %), hipocaliémia (2,8 mmol/l), hiperglicémia (218 mg/dl) e GGT aumentada (72 U/l). A gasometria, PCR e electrocardiograma realizados revelaram-se normais.

Preconizou-se a seguinte terapêutica sintomática: 10 mg de diazepam por via intramuscular, 40 mg de propranolol por via oral e infusão de 40 mEq de cloreto de potássio diluídos em 1000 cc de soro fisiológico. Pouco tempo depois houve resolução completa da sintomatologia. Foi prescrito para ambulatório, 40 mg de propranolol id e 600 mg de cloreto de potássio id, ambas por via oral. No entanto, o doente não tomou a medicação prescrita.

2º caso

Doente do sexo feminino, 28 anos de idade, solteira, estudante, residente na Lousã, recorreu ao Serviço de Urgência com a mesma sintomatologia do pai (tremor grosseiro das extremidades, palpitações e náuseas), acrescida de cefaleias e tonturas, duas horas após ingestão de fígado de vaca.

Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes.

O exame físico era sobreponível ao do pai, à excepção do pulso que se apresentava rítmico e cheio, mas com uma frequência de 120/min. A tensão arterial evidenciou o seguinte valor: 120/60 mmHg.

Os exames realizados no serviço de urgência revelaram leucocitose (12.2 G/l) com neutrofilia (76,6 %), hipocaliémia (2,7 mmol/l) e hiperglicémia (172 mg/dl). A PCR foi negativa. A gasometria revelou pH (7,45), pO₂ (105,5 mmHg), pCO₂ (26 mmHg), HCO₃ (17,7 mm/L) e saturação (98,1 %). O electrocardiograma apresentava apenas taquicardia sinusal (120/min).

Preconizou-se uma terapêutica idêntica à prescrita para o pai, ou seja, 10 mg de diazepam por via intramuscular, 40 mg de propranolol por via oral e infusão de 40 mEq de cloreto de potássio diluídos em 1000 cc de soro fisiológico. Houve também resolução completa da sintomatologia, algum tempo depois. Foi prescrito para ambulatório, 40 mg de propranolol id e 600 mg de cloreto de potássio, por via oral, e, à semelhança do que aconteceu com o pai, a doente não cumpriu a medicação preconizada.

EVOLUÇÃO

Os doentes recorreram novamente ao serviço de urgência, dois dias depois, apresentando a mesma sintomatologia, com um exame físico sobreponível ao anterior, embora sem alterações laboratoriais. Foram encaminhados para a consulta externa de Medicina 2, constatando-se a resolução clínica completa ao fim do quinto dia.

DIAGNÓSTICO

Perante um quadro clínico e analítico compatível com hiperestimulação β -adrenérgica e uma história epidemiológica indiciadora, colocou-se a hipótese diagnóstica de intoxicação por β -mimético, mais precisamente pelo clenbuterol. Na impossibilidade de realizar a pesquisa e doseamento do tóxico suspeito no nosso hospital, congelaram-se os soros de ambos os doentes para análise posterior.

A pesquisa e doseamento foi posteriormente realizada no Departamento de Bromatologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Utilizando a cromatografia gasosa - espectrometria de massa (GC-MS), evidenciaram-se as seguintes concentrações do tóxico clenbuterol: amostra de fígado de vaca cozinhado remanescente da refeição (1,42 mg/kg), soro do doente do sexo masculino (pai) (65,5 ng/ml) e soro do doente do sexo feminino (filha) (58 ng/ml). Relativamente à concentração encontrada no fígado do animal corresponde à segunda mais elevada na bibliografia por nós analisada.

DISCUSSÃO

O clenbuterol é um fármaco β -adrenérgico, fundamentalmente estimulador dos receptores β_2 (relaxante da musculatura lisa), mas também com alguma capacidade de estimular os receptores β_1 (efeitos cardíacos) e β_3 (lipólise), quando administrado em altas doses^{2,3}. No homem já foi utilizado como broncodilatador, na asma e bronquite crónica, na dose de 0,8 μ g/kg/dia (Áustria, Alemanha e México)^{1,2}.

Em veterinária tem indicações precisas, nomeadamente na broncodilatação no cavalo e vitelo e para induzir a tocólise na vaca. Como broncodilatador utiliza-se na dose de 1,5 μ g/kg/dia durante dez dias. Como tocolítico, a dose preconizada é de 300 μ g. Trata-se do único β -agonista registado para uso veterinário na Europa. Nenhum dos Estados Membros autorizou o uso de clenbuterol com fins não terapêuticos². Com este fim, o clenbuterol é usado em doses 5 a 10 vezes superiores às doses terapêuticas². Nestas doses, induz aumento do peso corporal, aumentando o ratio carne/gordura, agindo assim como pro-

motor do crescimento^{1, 4, 7}. Contudo, informação recente indica que mesmo as doses terapêuticas têm uma influência positiva no crescimento e qualidade da carne dos animais².

Em termos médios pensa-se que são suficientes 100 a 200 g de fígado para produzir sintomas de intoxicação no Homem, variando esta quantidade, como é evidente, com a concentração existente no fígado do animal². Estão também descritos casos de intoxicação pela carne do animal^{1,2}.

O clenbuterol é um pó branco, termorresistente, de rápida absorção, com metabolização e acumulação hepática, apresentando uma excreção renal lenta. Pode ser administrado por via oral (aditivo alimentar) ou por via parentérica⁵.

Em termos clínicos, o que caracteriza esta intoxicação são os sintomas de hiperestimulação adrenérgica, geralmente 30 minutos a 2 horas após ingestão de fígado de vaca, com tremor distal e generalizado, vertigens, palpitações (taquicardia), ansiedade e sintomas gastrointestinais (náuseas e vómitos)^{1-3,5-7}. Poderão surgir, embora menos frequentemente, cefaleias, artralgias-mialgias, prurido, anorexia, astenia, febre, taquipneia e hipertensão arterial. A duração dos sintomas pode ir dos cerca de 90 minutos aos 6 dias, embora o mais frequente seja durarem menos de 72 horas^{1,6}. Na maior parte das situações descritas em publicações internacionais, a sintomatologia é ligeira, não necessitando de qualquer tratamento⁵. No entanto, poderão surgir situações graves, e mesmo potencialmente fatais, em doentes coronários, hipertensos, com alterações hidroelectrolíticas, entre outras patologias, ou medicados com diuréticos, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos ou digitálicos¹.

Em relação aos exames complementares de diagnóstico, estes doentes apresentam geralmente uma hipocaliémia ligeira, hiperglicémia moderada, leucocitose e alterações electrocardiográficas (taquicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares ou fibrilhação auricular)^{1,3,6,7}.

As manifestações clínicas da intoxicação por clenbuterol podem confundir-se com quadros psiquiátricos como um ataque de pânico ou uma crise ansiosa. Outras entidades, como uma crise por feocromocitoma, hipertiroidismo, sépsis, intoxicação por cocaína, assim como a ingestão de tiramina em doentes que consumam fármacos inibidores da monoaminoxidase devem entrar no diagnóstico diferencial¹.

O diagnóstico pode ser abordado de duas perspectivas: no animal e no homem. A pesquisa de clenbuterol no animal é realizado com fins de inspecção veterinária, e pode ser feita em vários tecidos. No fígado, o tóxico pode ser detectado até cerca de 56 dias após término da ingestão⁷.

Também pode ser detectado na carne, embora menos frequentemente, com concentrações que variaram entre os 0,8 e 7,4 mg/kg, traqueia, urina (até sete dias após término da exposição) e sangue⁷. Hoje em dia aposta-se particularmente nos tecidos ricos em melanina, devido ao facto destes tecidos serem de fácil colheita e fornecerem um historial da intoxicação mais prolongado no tempo. Assim, a pesquisa de clenbuterol na retina é positiva mesmo que a ingestão do tóxico tenha terminado há 20 semanas, e no pêlo dos animais é possível detectar vestígios mesmo passado 160 dias ou mais do término da ingestão^{2,4}.

Muito importante também é a recolha de amostras de ração, água ou substituto do leite, tendo em vista identificar a *rede de tráfico de droga para animais*².

No homem, e sempre que haja suspeita deste tipo de intoxicação, deve-se proceder à recolha duma amostra de urina, ou de sangue na impossibilidade de obter a primeira¹. Realiza-se inicialmente um teste de screening (ELISA) e posteriormente testes de confirmação (HPLC, GC-MS ou LC-MS)^{2,7}.

Uma advertência apenas à medicação concomitante que esteja a ser administrada, visto que esta poderá interferir com os métodos de detecção usados. Um exemplo é o da dexametasona que pode interferir com o doseamento do clenbuterol, no sentido de fornecer valores por defeito².

Relativamente ao tratamento deste tipo de intoxicação, preconiza-se apenas tratamento sintomático, nomeadamente β -bloqueante⁸. No caso de doentes de risco, como já foi referido anteriormente, devem tomar-se as devidas precauções para evitar o surgimento de complicações³. Numa das séries publicadas, um dos doentes estava medicado com 50 mg de atenolol diários e não evidenciou qualquer sintomatologia⁸. Logo, os β -bloqueantes podem prevenir as manifestações clínicas da intoxicação por clenbuterol.

Como não podia deixar de ser, terá de haver comunicação às autoridades sanitárias, com o objectivo destas actuarem rapidamente de modo a conseguir-se quebrar a eventual

rede de tráfico de droga, contribuindo assim para a melhoria da qualidade e da segurança alimentar¹.

Por fim, apesar do diagnóstico de intoxicação por clenbuterol num doente isolado ser extremamente difícil, tem que se considerar esta possibilidade quando a sintomatologia descrita surgir num grupo de pessoas que tenham ingerido carne, sobretudo fígado, dado ser este o tecido edível onde o clenbuterol se acumula por mais tempo^{1,3}.

BIBLIOGRAFIA

1. BILBAO GJ, HOYO JF, LOPEZ JM et al: Intoxicacion por clenbuterol. Datos clínicos y analíticos de un brote epidémico en Mostoles, Madrid. *Rev Clin Esp* 1997; 197 (2): 92-5
2. KUIPER HA, NOORDAM M, van DOOREN-FLIPSEN MM, SCHILT R, ROOS AH: Illegal use of beta-adrenergic agonists: European Community. *J Anim Sci* 1998; 76 (1): 195-207
3. BRAMBILLA G, LOIZZO A, FONTANA L, STROZZI M, GUARINO A, SOPRANO V: Food poisoning following consumption of clenbuterol-treated veal in Italy (letter). *JAMA* 1997; 278 (8): 635
4. MITCHELL GA, DUNNAVAN G: Illegal use of beta-adrenergic agonists in the United States. *J Anim Sci* 1998; 76 (1): 208-11
5. MARTINEZ-NAVARRO JF: Food poisoning related to consumption of illicit b-agonist in liver (letter). *Lancet* 1990; 336:1311
6. BRAMBILLA G, CENCI T, FRANCONI F et al: Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicol lett* 2000; 114 (1-3): 47-53
7. SPORANO V, GRASSO L, ESPOSITO M, OLIVIERO G, BRAMBILLA G, LOIZZO A: Clenbuterol residues in non-liver containing meat as a cause of collective food poisoning. *Vet Human Toxicol* 1998 Jun; 40 (3):141-3
8. MAISTRO S, CHIESA E, ANGELETTI R, BRAMBILLA G: Beta blockers to prevent clenbuterol poisoning (letter). *Lancet* 1995; 346 (8968): 180
9. PULCE C, LAMAISON D, KECK G et al: Intoxication alimentaire collective due à la présence de résidus de clenbuterol dans du foie de veau. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 199; 5/91: 17-18
10. SAUER MJ, DAVE M, LAKE BG, MANCHEE GR, HOWELLS LC, COLDHAM NG: Beta2-agonist abuse in food producing animals: use of in vitro liver preparations to assess biotransformation and potential target residues for surveillance. *Xenobiotica* 1999; 29 (5): 483-97