

# INTOXICAÇÃO POR COGUMELOS EM PORTUGAL

José Luís BRANDÃO, J. PINHEIRO, D. PINHO, D. Correia da SILVA,  
E. FERNANDES, G. FRAGOSO, M.I. COSTA, A. SILVA

## RESUMO

O interesse renovado pela Micologia tem-se repercutido no uso culinário crescente de cogumelos silvestres, motivado pela sua riqueza nutricional, organoléptica e comercial. Todavia, a literatura científica internacional descreve vários síndromes de intoxicação por cogumelos. Vivemos, portanto, num paradigma propício ao aumento dos micetismos, cujo diagnóstico exige elevado nível de suspeição e o conhecimento dos quadros clínicos associados.

Em Portugal, a verdadeira dimensão deste problema é desconhecida. Embora alguns micetismos, como o síndrome hepatotóxico, tenham elevadas morbidade e mortalidade, as suas incidências relativas são desconhecidas. Acrescenta-se a escassez de literatura científica internacional, muitas vezes desactualizada e desajustada à prática clínica.

Neste contexto, o presente artigo realiza uma actualização epidemiológica e clínica, enfatizando uma perspectiva narrativa e descritiva relativa às formas de apresentação, ao seu diagnóstico diferencial e à abordagem terapêutica, tendo por objectivo último, a elaboração de um diagrama de actuação nacional orientado ao processo de tomada de decisão diagnóstica.

Foram analisados todos os processos clínicos de casos internados em dez Unidades Hospitalares entre 1990 e 2008, notificados com o código 988.1 do GDH (intoxicação aguda por cogumelos). Estas Unidades Hospitalares incluem as três que em Portugal realizam transplantes hepáticos. Registaram-se dados demográficos, forma de apresentação, tempo entre a ingestão e o início dos sintomas, distribuição anual, quadro clínico, evolução clínica e analítica, terapêutica efectuada e complicações.

Identificámos 93 casos de intoxicação aguda por cogumelos, com distribuição equitativa de género e com inclusão de indivíduos de todos os grupos etários (dos 1 aos 85 anos), embora com maior representação entre os 21 e os 50 anos. Verificou-se um padrão sazonal bimodal, com um pico superior entre Setembro e Dezembro e, um segundo, na Primavera.

Das formas de apresentação 63,4% correspondiam ao perfil hepatotóxico e 31,7% dos casos a síndrome gastroenterítico. A mortalidade nos casos de hepatotoxicidade foi de 11,8%.

O perfil evolutivo da taxa de protrombina (TP), a aspartato aminotransferase (TGO) e a bilirrubina, revelou-se importante para diagnóstico e definição do prognóstico. A TGO eleva-se precocemente, sempre nas primeiras 48h, tendo um papel essencial no diagnóstico de hepatotoxicidade. Apesar da elevação tardia da bilirrubina, releva-se que os casos de óbito tiveram um aumento mais precoce, atingindo valores mais elevados, o que parece ter um valor prognóstico, a avaliar com novos estudos.

Para finalizar, propomos um diagrama de actuação diagnóstica, tendo em consideração a inexistência generalizada de diagnóstico micológico em Portugal, o que enfatiza a necessidade de uma anamnese cuidadosa, centrada na quantificação do período de latência.

J.L.B., J.P., D.P., D.C.S., E.F.,  
G.F., M.I.C., A.S.: Serviço de  
Medicina Intensiva. Instituto de  
Ciências Biomédicas de Abel  
Salazar (C.H.P.). Porto. Portugal.

## SUMMARY

### MUSHROOM POISONING IN PORTUGAL

The renewed interest in mycology has been reflected in growing use of wild mushrooms in culinary, driven by its nutritional, organoleptic and commercial value. However, the international scientific literature describes several syndromes of poisoning by mushrooms. We live, therefore, a paradigm conducive to an increase of mycetism, whose diagnosis requires a high level of suspicion and knowledge of clinical profiles.

In Portugal, the real dimension of this problem is unknown. Although some mycetisms, such as the hepatotoxic syndrome, have high morbidity and mortality, their relative incidences are unknown. Add up to the shortage of international scientific literature, often outdated and inappropriate to clinical practice.

In this context, this article provides an updated epidemiological and clinical perspective emphasizing a narrative and descriptive information on the forms of presentation, differential diagnosis and therapeutic approach, with the ultimate goal of the elaboration of a national diagram-oriented approach to decision-making diagnosis.

We analyzed all the clinical records of patients admitted into ten hospitals between 1990 and 2008, notified with the code 988.1 of GDH (acute poisoning by mushrooms).

There were registered demographic data, way of presentation, time between ingestion and onset of symptoms, the annual distribution, clinical profile, clinical and analytical treatment performed and complications.

We identified 93 cases of acute poisoning by mushrooms, with equal gender distribution and inclusion of individuals of all age groups (from 1 to 85 years), but with greater representation from 21 to 50 years. There was a bimodal seasonal pattern, with a higher peak between September and December and a second in the spring.

The hepatotoxic profile presentation corresponded to 63.4% and 31.7% of the cases to gastroenteritis syndrome. The mortality in cases of hepatotoxicity was 11.8%.

The developmental profile of the rate of prothrombin time (PT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin, was an important setting for diagnosis and prognosis. TGO increases early, always within 48 hours, having an essential role in the diagnosis of hepatotoxicity. Despite the late elevation of bilirubin, the cases of death revealed that there was an earlier increase, reaching higher values, which seems to have a prognostic value, to be evaluated with further studies.

Finally, we propose a diagram of diagnostic performance, considering the generalized lack of mycological diagnosis in Portugal, which emphasizes the need for a careful history, focused on quantifying the latency period.

Keywords: mushroom poisoning, epidemiology/Portugal, toxicology, mycotoxins, amatoxins, acute liver failure.

## INTRODUÇÃO

Os cogumelos fazem parte da alimentação humana desde tempos imemoriais. De facto, aventa-se mesmo que assumiriam um papel preponderante na era pré-agrícola, como alimento facilmente disponível na prática recoleitora.

A sua composição química torna os cogumelos interessantes produtos para uma dieta equilibrada. São ricos em água (cerca de 30 a 90%, consoante a espécie), têm uma composição equilibrada da restante matéria seca (7-11% de lípidos, 14-50% hidratos de carbono, 20-40% proteínas) e possuem quantidades importantes de ácido fosfórico (que pode atingir os 40%), vitaminas e pigmentos<sup>1</sup>.

No território nacional, a tradição de colheita de cogumelos não é uniforme, havendo uma cultura micofóbica em grande parte do país. Trás-os-Montes e Beira Interior são as regiões onde esta prática está mais enraizada, como comprova a sua gastronomia local.

Todavia, assiste-se hoje em Portugal a uma fase de mudança de paradigma nesta temática. A globalização tem permitido um maior intercâmbio de tradições e

culturas gastronómicas, nomeadamente com outros países europeus como a França e a Itália, onde o consumo de cogumelos chega aos dois kg por pessoa por ano<sup>2</sup>. Por outro lado, o interesse crescente pela redescoberta do meio rural e do turismo de natureza que tem ajudado a consolidar a criação de uma nova geração de colectores de cogumelos.

Deve-se no entanto salientar a existência de várias espécies de cogumelos tóxicas, algumas delas potencialmente letais. Por este facto, uma colheita em segurança só pode ser feita com base no conhecimento de características macroscópicas, ecológicas e organolépticas que distinguem os carpóforos das diversas espécies de fungos<sup>1</sup>.

Existe, portanto, um potencial perigo de intoxicação, que releva a importância de um enquadramento desta temática no que concerne ao conhecimento médico.

Neste âmbito, o presente artigo pretende fazer uma breve abordagem dos síndromes de intoxicação mais frequentes e apresentar os resultados de um estudo epidemiológico descritivo, no qual se procedeu ao levantamento de casos de intoxicação por cogumelos e se estudaram vários parâmetros relativos à população vítima de micetismo e às consequências fisiopatológicas de tal consumo.

### Classificação sindromática

As intoxicações por cogumelos têm sido classificadas de diversas formas e tendo por base parâmetros muito variados. No entanto, nas últimas décadas tem vigorado uma classificação que considera o tempo de latência desde a ingestão até ao aparecimento dos sintomas como o mais importante factor de sistematização<sup>3-6</sup>. Assim, a toxicidade precoce inclui os síndromes normalmente mais ligeiros, nos quais os sintomas surgem menos de 6 horas após a ingestão; a toxicidade tardia engloba os síndromes potencialmente mais graves, cujos sintomas surgem mais de 6 horas após a ingestão; e a toxicidade retardada abarca os síndromes em que os sintomas surgem 24 horas após a ingestão, constituindo, também intoxicações graves.

O quadro I apresenta sumariamente os síndromes de intoxicação conhecidos. Neste trabalho focaremos apenas os dois mais comuns, cujo diagnóstico diferencial é fundamental na abordagem correcta dos casos de suspeita de micetismo. São eles os síndromes gastroenterítico e hepatotóxico.

### Síndrome hepatotóxico

O síndrome hepatotóxico é o responsável por mais de

90% da mortalidade associada ao micetismo. Mesmo após tratamento, estas intoxicações apresentam uma mortalidade que pode ascender até aos 20%, sendo que as crianças com idade inferior a dez anos evidenciam pior prognóstico.

Os macrofungos que possuem os ciclopeptídeos pertencem a três géneros: *Amanita*, *Galerina* e *Lepiota*<sup>7</sup>. O fungo *Amanita phalloides* é o cogumelo mais tóxico incluído neste grupo – um único píleo desta espécie pode causar insuficiência hepática e morte de um indivíduo adulto.

Os ciclopeptídeos são as toxinas responsáveis pelo micetismo e podem dividir-se em três grandes grupos de toxinas hepatotóxicas<sup>8</sup>: as *amatoxinas* (das quais se salienta a *a-amanitina*), as *falotoxinas* e as *virotóxicas* (estas últimas sem papel patogénico significativo no ser humano).

As amatoxinas, principais responsáveis pela hepatotoxicidade, inibem a RNA polimerase II e, portanto, a transcrição de DNA<sup>7-8</sup>. A interrupção da síntese proteica que decorre dessa inibição é a responsável pela necrose celular hepática de padrão centrolobular. A *amanitina* é também filtrada pelo glomérulo renal e alvo de reabsorção tubular; causando necrose tubular aguda. Além da lesão hepática e renal, este composto causa alterações graves de

Quadro I. Classificação dos cogumelos de acordo com o tempo que medeia a sua ingestão até ao aparecimento dos primeiros sintomas.

Tipo de Toxicidade	Síndromes (géneros/espécies)
Precoce	Neurotoxicidade colinérgica periférica ( <i>Clitocybe</i> e <i>Inocybe</i> )
	Toxicidade glutamínérgica ( <i>Amanita muscaria</i> ou <i>Amanita pantherina</i> )
	Neurotoxicidade epileptogénica ( <i>Gyromitra</i> )
	Neurotoxicidade alucinogénica ( <i>Psilocybe</i> )
	Imunohemólise ( <i>Paxillus involutus</i> , <i>Boletus luridus</i> e <i>Clitocybe claviceps</i> )
	Reacção tipo dissulfiram ( <i>Coprinus</i> )
	Toxicidade gastrointestinal ( <i>Boletus</i> , <i>Chlorophyllum</i> , <i>Entoloma</i> , <i>Lactarius</i> , <i>Omphalotus</i> e <i>Tricholoma</i> )
Tardia	Síndrome hepatotóxico (fungos com ciclopeptídeos)
	Síndrome nefrotóxico acelerado ( <i>Amanita proxima</i> e <i>Amanita smithiana</i> )
	Eritromelalgia ( <i>Clitocybe acromelalga</i> )
Retardada	Neurotoxicidade ( <i>Hapalopilus rutilans</i> )
	Síndrome nefrotóxico tardio ( <i>Cortinarius</i> )
	Rabdomiólise ( <i>Tricholoma equestre</i> )

outros órgãos cujas células sejam altamente dependentes de elevados índices de síntese proteica – tracto gastrointestinal, pâncreas, supra-renais e testículos, por exemplo. As amatoxinas não se ligam significativamente a proteínas plasmáticas, sendo totalmente depuradas do plasma em cerca de 48 horas após a sua ingestão. São predominantemente excretadas na urina, mas também podem ser encontradas na bile.

Quanto ao quadro tóxico por elas causado, destaca-se a existência de três fases distintas:

**Fase 1** – Toxicidade gastrointestinal subaguda que ocorre entre as 6 e as 24 horas após a ingestão dos cogumelos e que se manifesta por náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia aquosa. Estes sintomas são excepcionalmente inespecíficos, mimetizando patologias tão diversas como a cólera ou a gastroenterite vírica.

**Fase 2** – Melhoria clínica transitória. No entanto, é nesta fase que a lesão hepática é mais notória; o estudo dos níveis das transaminases hepáticas é essencial para diagnosticar este processo.

**Fase 3** – Falência hepática, renal e, por vezes, pancreática. Caso o doente não seja admitido em cuidados intensivos – incluindo, não raras vezes, a possibilidade de transplante hepático de urgência – esta fase do síndrome hepatotóxico pode ser letal logo na primeira semana após a ingestão dos cogumelos.

Quanto a testes diagnósticos, sabe-se que as amanitinas circulantes podem ser medidas através de cromatografia líquida de alta resolução, cromatografia de camada fina (HPLC) ou por radioimunoensaio<sup>7</sup>. Se, por um lado, estes testes raramente estão disponíveis na prática clínica, por outro, apenas identificam a a-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.

Dada a elevada mortalidade deste síndrome, o tratamento da intoxicação pelos ciclopeptídeos deve ser realizado no contexto dos cuidados intensivos, com uma monitorização cuidada e contínua do estado geral do paciente, com especial atenção à reposição electrolítica e de fluidos, à administração de glicose e à correcção de coagulopatia. A estas medidas básicas de reanimação do doente crítico acrescem ainda outras modalidades terapêuticas que visam melhorar o prognóstico do doente, algumas delas já protocoladas. Assim, advoga-se a realização de aspiração nasogástrica e a administração de carvão ativado, com o intuito de diminuir a absorção entérica da toxina, interrompendo um ciclo de circulação enterohepática. Recomenda-se também uma diurese moderadamente au-

mentada ( $\approx 200\text{mL/h}$ ), dada a eliminação renal significativa da amanitina<sup>9</sup>.

No tratamento do síndrome hepatotóxico surgem também três fármacos que parecem ter efeitos benéficos na sobrevivência: a penicilina G (300 000 U/Kg/d), a silibinina (20 a 50 mg/Kg/d) e a N-acetilcisteína. Apesar de não consistirem verdadeiros antídotos, estes fármacos parecem antagonizar a acção tóxica dos ciclopeptídeos.

A penicilina G parece actuar por duas vias distintas: (1) através da activação da polimerase I, assegurando a continuidade da replicação do material genético eucariótico; (2) diminuindo o *uptake* hepático de amanitina, por inibição competitiva de transportadores de aniões orgânicos (OAPT). É curioso o facto de ter sido demonstrado um efeito superior da rifampicina neste segundo mecanismo de acção, apontando-se a possibilidade da sua futura aplicação terapêutica no contexto das intoxicações por amanitinas<sup>10</sup>.

A silimarina<sup>7,11,12</sup> consiste num complexo hepatoprotector constituído por três isómeros – silidianina, silicristina e silibinina. Este complexo liga-se à membrana celular do hepatócito, estabilizando-a. A silibinina parece ter também uma acção *scavenger* de radicais livres, preservando a actividade da fosfatase alcalina, prevenindo alterações da composição da membrana fosfolipídica e inibindo a peroxidação dos lípidos dos microsomas e dos hepatócitos isolados. Apresenta ainda acção anti-inflamatória e antifibrótica *in vivo* em experiências em ratinhos.

Actualmente têm adquirido um papel cada vez mais relevante da terapêutica da intoxicação hepatotóxica o uso de métodos de purificação extracorporal. Qual o método a usar preferencialmente tem sido alvo de muito debate. Os relatos de casos têm proliferado na literatura internacional. Estudos têm demonstrado a eficácia da hemoperfusão e da plasmáfereze na diminuição da mortalidade.<sup>13,14</sup> No entanto, carecem estudos que comparem as eficácias relativas dos diferentes métodos de purificação extracorporal, não só em termos clínicos como experimentais.

Neste âmbito, muita atenção tem vindo a ser colocada na metodologia MARS, dada a sua maior eficácia na eliminação de substâncias com forte ligação proteica<sup>15</sup>. Os resultados dos primeiros relatos de caso parecem promissores.

### Síndrome gastrointestinal

Actualmente conhecem-se mais de 300 espécies responsáveis pelo síndrome gastrointestinal. Os géneros *Boletus*, *Chlorophyllum*, *Entoloma*, *Lactarius*, *Omphalotus* e *Tricholoma* são responsáveis pelos quadros mais graves.

Os sintomas mais frequentes deste síndrome são as náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, que surgem trinta minutos a três horas após a ingestão de cogumelos. Não foi identificada nenhuma toxina específica, mas sabe-se que muitos cogumelos possuem substâncias bastante indigestas que nem todas as pessoas toleram.

O tratamento é exclusivamente de suporte e é restrito apenas aos casos mais graves, ou seja, aqueles que se acompanham de desidratação. Normalmente os casos evoluem favoravelmente ao fim de 12 a 48 horas.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Após uma consulta bibliográfica inicial de trabalhos no âmbito micotoxicológico, foi realizada uma primeira triagem de casos de intoxicação por cogumelos em Portugal com admissão hospitalar e com notificação no Centro de Informação Anti-Venenos (CIAV). Foram analisados todos os processos clínicos de casos internados em dez Unidades Hospitalares entre 1990 e 2008, notificados com o código 988.1 do GDH (intoxicação aguda por cogumelos).

O critério de inclusão utilizado foi o diagnóstico de micetismo, com ou sem óbito. Dada a reduzida base de dados que se verificou existir, decidiu-se estabelecer um contacto individualizado com o maior número possível de hospitais de Portugal continental incluindo os três onde se realizam transplantes hepáticos.

Nos casos em que houve aprovação pelo conselho de ética do hospital, procedeu-se à selecção dos processos assinalados pelo código 988.1 (*Intoxicação por Cogumelos*) do GDH. Essa consulta visou o preenchimento de uma “Folha de Registo”, a qual uniformizou os parâmetros em estudo: período de latência; sintomatologia; tratamento; parâmetros analíticos – taxa de protrombina (TP), aspartato amino-transferase (TGO), bilirrubina, desidrogenase do lactato (LDH), factor V de Leiden, creatinina; e evolução. A etapa de recolha foi seguida de análise estatística descritiva com recurso ao *software* SPSS, versão 15.1.

**RESULTADOS**

A amostra obtida é constituída por 93 casos, com distribuição equitativa de género e com representantes de todos os grupos etários (dos um aos 85 anos). Da análise amostral, é de salientar uma maior prevalência de casos entre os 21 e os 50 anos (quadro II).

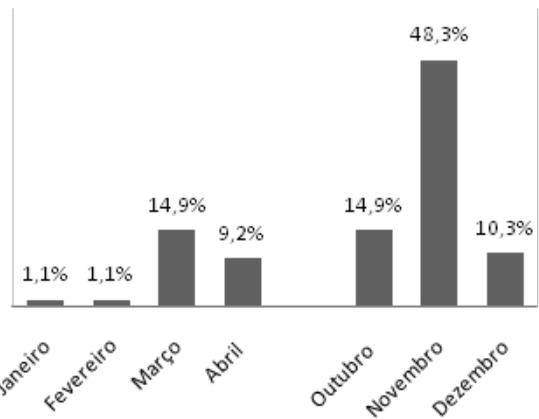


Figura 1: distribuição sazonal dos casos de micetismo

Foi possível constatar uma distribuição sazonal bimodal (Outono e Primavera), com prevalência claramente superior no mês de Novembro (figura 1).

A percentagem de casos em que foi feita a identificação taxonómica foi de 9,7%.

A análise sindrómica dos casos permitiu concluir que 63,4% correspondem ao perfil hepatotóxico e 31,7% ao gastroenterítico. Registaram-se, ainda que em pequeno número, casos com sintomatologia muscarínica e atropínica (cerca de 5%).

Os resultados mostram que os casos de hepatotoxicidade documentados apresentam sempre um período de latência não inferior a seis horas.

A mortalidade verificada na amostra foi de 6,8%, sendo que todos os casos correspondiam ao síndrome hepatotóxico. Assim, 11,8% dos casos classificados dentro deste síndrome faleceram. O único óbito em que se procedeu a uma correcta identificação da espécie de cogumelo ingerida mostrou tratar-se de um *Amanita phalloides*.

O perfil bioquímico de indicadores de função e necrose hepáticos nos casos de hepatotoxicidade está representado nas figuras 2, 3 e 4.

Pela análise da evolução diária do perfil bioquímico de doentes com hepatotoxicidade, é possível verificar que a TGO e a TP sofrem uma alteração precoce, logo nas

Quadro 2: caracterização da amostra quanto ao sexo e à distribuição etária

Sexo	Grupo Etário									
	< 10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 80	Total
Masculino	3 (3,3%)	5 (5,4%)	7 (7,6%)	16 (17,4%)	9 (9,8%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	48 (52,2%)
Feminino	3 (3,3%)	5 (5,4%)	7 (7,6%)	8 (8,7%)	7 (7,6%)	6 (6,5%)	6 (6,5%)	2 (4,5%)	0 (0%)	44 (47,8%)
Total	6 (6,5%)	10 (10,9%)	14 (15,2%)	24 (26,1%)	16 (17,4%)	9 (9,8%)	9 (9,8%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)	92 (100%)

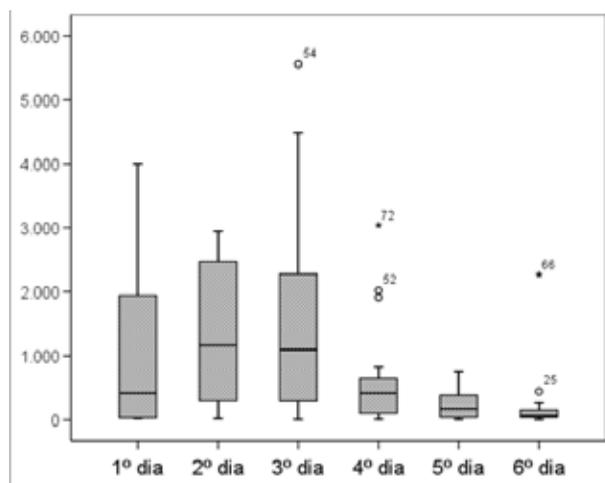


Figura 2: Evolução da aspartato aminotransferase (TGO) em U / L, durante os primeiros 6 dias de internamento, em sobreviventes a intoxicação hepatotóxica

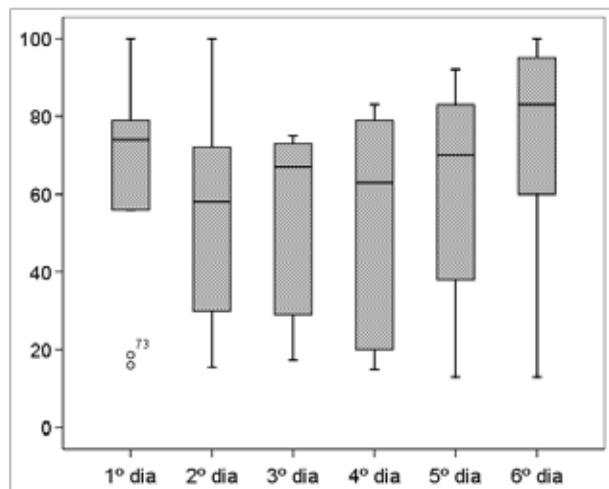


Figura 3: Evolução da taxa de protrombina (TP), em percentagem (%), durante os primeiros 6 dias de internamento, em sobreviventes a intoxicação hepatotóxica

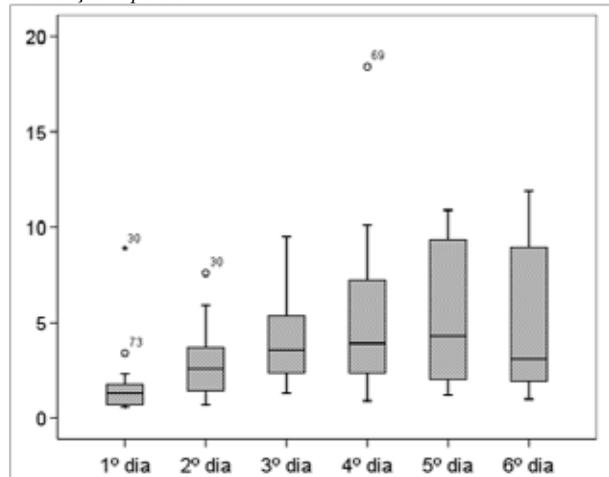


Figura 4: Evolução da bilirrubina em U/L durante os primeiros 6 dias de internamento, em sobreviventes a intoxicação hepatotóxica

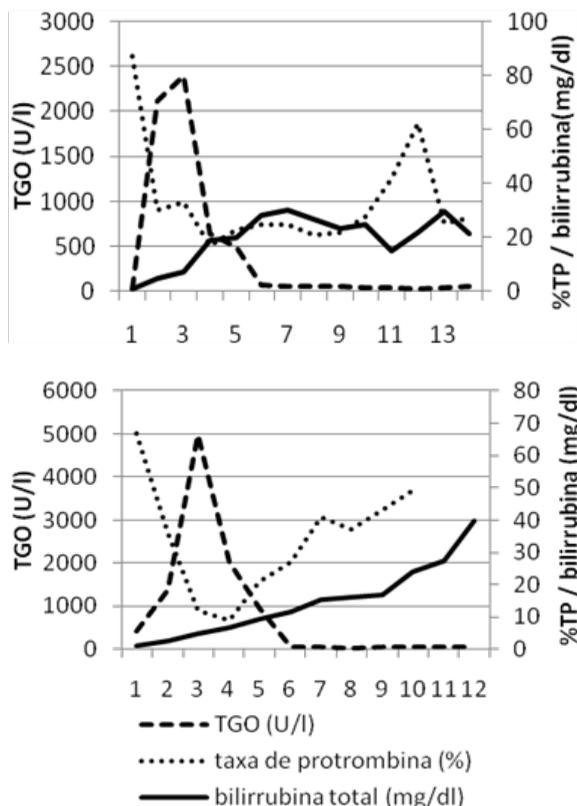


Figura 5: Evolução do perfil bioquímico hepático em dois doentes falecidos após internamento prolongado (TGO - aspartato aminotransferase; TP - taxa de protrombina)

primeiras 48 horas. Já a bilirrubina total apresenta uma elevação mais tardia.

Nas figuras 5 e 6 apresenta-se a evolução dos perfis bioquímicos hepáticos em dois casos letais. Destaca-se a ausência de recuperação completa da TP, bem como valores de bilirrubina total significativamente superiores aos de qualquer sobrevivente.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pela amostra pode concluir-se que a população de intoxicados é bastante heterogénea em termos demográficos: existe uma grande proporção de casos em jovens e adultos, o que poderá indiciar a transmissão da tradição da colheita de cogumelos a gerações mais jovens.

A sazonalidade das intoxicações é algo consensual na revisão bibliográfica realizada e previsível tendo em conta o período do ano em que se dá a frutificação dos fungos.<sup>16</sup> É evidente a prevalência de casos na Primavera e no Outono. Neste aspecto, a amostra estudada reflecte uma realidade já documentada em estudos realizados em Espanha<sup>17,18</sup>, país com condições meteorológicas e

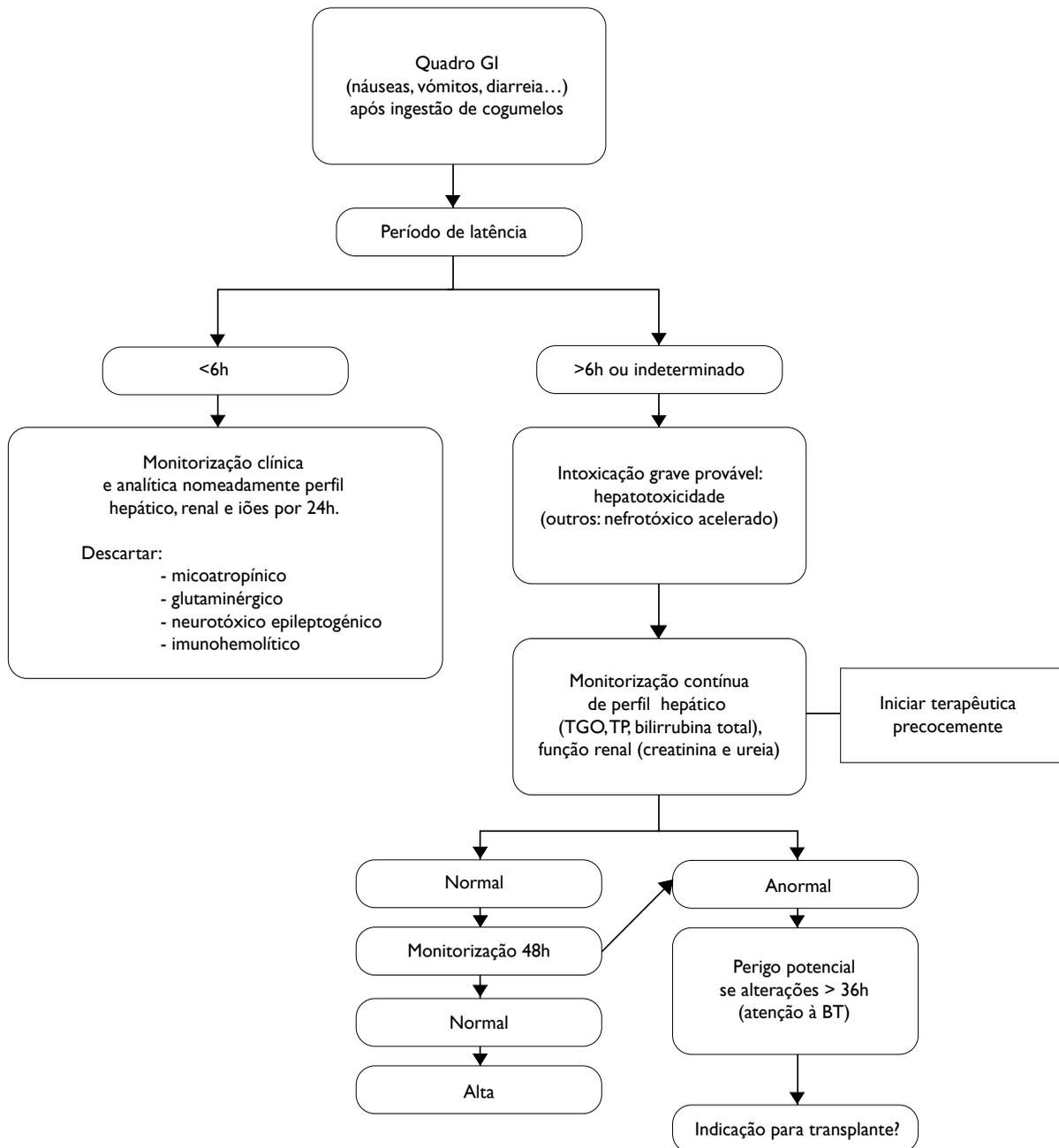


Figura 6: Diagrama de actuação diagnóstica em caso de sintomatologia gastroenterítica após consumo de cogumelos (BT: bilirrubina total; TGO: aspartato aminotransferase; TP: taxa de protrombina)

ecológicas mais próximas de Portugal. Todavia, destaca-se a ocorrência de uma elevada percentagem de casos em Dezembro e o aparecimento de intoxicações pontuais em Janeiro e Fevereiro, o que não está de acordo com os estudos referidos. As condições climáticas desfavoráveis não se coadunam com uma disponibilidade natural de cogumelos. Este facto suscita discussão: será que isso se deve ao clima português, mais ameno, que pode prolongar a disponibilidade de cogumelos para apanha?

A identificação de cogumelos é feita num número muito reduzido de casos. O valor apresentado pode estar sobrestimado, dado que em alguns casos a identificação baseou-se em métodos empíricos.

Em cerca de dois terços da amostra verificou-se um síndrome hepatotóxico. Este facto mostra uma realidade diferente da descrita noutros estudos, em que síndromes gastroenteríticos banais assumiam um papel significativamente preponderante<sup>5,16-18</sup>. Efectivamente, a razão “casos gastro-enteríticos : casos hepatotóxicos” costuma rondar 1,5 a 2 : 1, enquanto que, no presente trabalho, se obteve uma razão inversa. Atribuímos esta discrepância à existência de viéses de selecção amostral. Efectivamente, a amostra em análise não poderá ser considerada representativa da população de micetismos em Portugal, dada a colheita preferencial de casos em hospitais centrais onde se concentram, à partida, os de maior gravidade. Por outro lado, muitos indivíduos com sintomatologia frustrada não chegam a recorrer aos serviços de saúde. Além disso, apenas nos hospitais que utilizam o sistema de codificação GDH foi possível verificar a existência de casos. Assim, possivelmente, muitos dos casos correspondentes a síndromes menos graves e auto-limitados não terão sido detectados por este método de trabalho.

Os restantes síndromes têm uma representação bastante mais ténue, conclusão em tudo sobreponível à bibliografia internacional existente.

Uma realidade que tem vindo a ser alvo de atenção é o consumo deliberado de cogumelos alucinogénicos do género *Psilocybe* em estratos etários jovens, estando documentada em diversos estudos europeus.<sup>18,19</sup> Porém, o presente estudo não identificou qualquer intoxicação deste tipo. Pelo facto da sintomatologia ser auto-limitada e o consumo recreativo/intencional, estes casos geralmente não motivam consulta hospitalar.

Para a classificação de um caso como hepatotóxico, um período de latência até ao aparecimento dos primeiros sintomas gastrointestinais superior a seis horas constitui um dos parâmetros para a distinção do síndrome gastroenterítico, muito menos grave. O presente estudo não encontrou nenhum caso de síndrome hepatotóxico com período de latência inferior a 6h, o que corrobora a classificação de micetismos apresentada. No entanto, verifica-se que o período de latência nos síndromes gastroenteríticos é mais alargado. Este facto não constitui uma verdadeira

discrepância face à bibliografia consultada, já que o período de latência nem sempre foi correctamente avaliado tendo sido, por vezes, estimado pelo momento de entrada no hospital. Salienta-se pois a importância de uma colheita precisa dos dados anamnésicos como factor imprescindível para a instituição da melhor opção terapêutica e de um acompanhamento clínico eficaz.

Dada a gravidade da síndrome hepatotóxica, é deveras importante uma monitorização constante da sua evolução clínica através da análise dos biomarcadores de função e necrose hepáticas. De facto, foi possível verificar que há estreita correlação entre o quadro clínico e o perfil evolutivo daqueles biomarcadores.

No que concerne à TGO, verifica-se uma elevação considerável nos primeiros três dias, que é acompanhada por um aumento da TP. A diminuição precoce da TP é esperada, dado o reduzido tempo de semi-vida do factor VII. Segue-se a sua recuperação progressiva, a uma velocidade dependente da gravidade do quadro clínico, o que é condicionado por factores intrínsecos (factores genéticos, idade, antecedentes pessoais, ...) e extrínsecos (quantidade e espécie ingeridas) do doente. A elevação da bilirrubina total é mais tardia e, por isso, não constitui recurso analítico útil na avaliação inicial de hepatotoxicidade.<sup>21,22</sup>

O facto do óbito se verificar apenas nos casos hepatotóxicos ilustra bem o pior prognóstico deste síndrome, estando de acordo com a literatura publicada até ao momento. A percentagem de casos com este desfecho é bastante aproximada da estimada por Piqueras e col. – 7%.<sup>17</sup> Contudo, é possível prever a existência de um enviesamento neste valor, dada a impossibilidade de consulta de processos relativos a micetismos que já tinham sido alvo de deslocamento para o *arquivo morto*.

Dos seis casos de morte verificados, três chegaram após um intervalo de tempo desde a ingestão superior a 48 horas, tendo sido admitidos já com níveis acentuados de falência e necrose hepáticas. O óbito deu-se entre as 48 e as 96 horas após a admissão hospitalar. Conclui-se portanto, que o período de latência hospitalar parece ser decisivo para um desfecho favorável, tal como já havia sido demonstrado por Giannini e col.<sup>22</sup>

Num outro caso de intoxicação letal havia antecedentes de hepatite vírica crónica, toxicofilia e patologia psiquiátrica (esquizofrenia) medicada com fármacos potencialmente hepatotóxicos. Apesar da instituição atempada da terapêutica adequada, a morte deu-se 16h após a admissão. Da análise do perfil bioquímico, salienta-se que os valores de TGO não foram tão elevados relativamente aos restantes óbitos, podendo atribuir-se este facto à sobreposição com um quadro de hepatite crónica prévia. É, por isso, importante a análise individualizada de cada caso.

Os restantes casos de óbito não tinham associado qualquer factor agravante. O facto de terem entrado no hospital precocemente e de terem uma evolução lentamente progres-

siva até à morte possibilita uma análise do que de diferente aconteceu na evolução do perfil bioquímico (figuras 4 e 5). Assim, a sua análise cuidada permite concluir que, em relação à TGO, a diminuição constatada não corresponde a uma verdadeira melhoria do quadro clínico, mas sim a uma necrose hepática maciça. Por isso, este não é um bom indicador da evolução clínica nesta fase do quadro. No que respeita à TP, verifica-se que não há recuperação para valores normais, o que é indicativo da continuidade da falência hepática. Os valores de bilirrubina total têm uma elevação mais rápida e atingem valores significativamente mais elevados relativamente ao verificado nos sobreviventes. Parece então, ter a bilirrubina um papel prognóstico que deverá ser melhor avaliado em estudos subsquentes.

Em suma, este trabalho confirma que um correcto acompanhamento clínico só pode ser realizado com a análise conjunta destes três parâmetros. Uma questão que nunca deve ser ignorada ou subestimada é a existência de antecedentes de patologia ou agressão hepáticas, dado que poderão ser preditivas de um *outcome* desfavorável. Tal possibilidade sugere que estas variáveis deverão ser devidamente consideradas na avaliação de um doente com suspeita de micetismo.

### Proposta de actuação

Dada a premência da intervenção precoce no síndrome hepatotóxico, apresenta-se na figura 7 uma sugestão de protocolo perante casos de intoxicação, que pretende facilitar o diagnóstico diferencial. Trata-se de uma adaptação de modelos existentes noutros países que julgamos ser útil dada a sobreposição com a realidade encontrada nestes países.<sup>3, 9, 17, 23</sup>

Na base da apresentação deste protocolo está a constatação de que a grande maioria dos casos de micetismo corresponde aos síndromes gastroenterítico ou hepatotóxico. No entanto, ambos têm usualmente um quadro inicial semelhante de diarreias, náuseas e vómitos, que aliás é partilhado com outros síndromes como o nefrotóxico acelerado ou o colinérgico. Importa assim salientar como fazer um diagnóstico diferencial na apresentação clínica destes casos.

O diagrama de actuação apresentado resulta da constatação de alguns factos básicos. Os síndromes hepatotóxico e nefrotóxico acelerado, potencialmente mais graves, têm um período de latência superior a seis horas. De facto, é bastante comum o quadro ter início na manhã seguinte após o consumo, ao jantar, dos cogumelos.

Acrescenta-se o facto de não estarem disponíveis, na grande maioria das vezes, métodos de detecção das toxinas hepáticas. De facto, foram já desenvolvidos métodos de detecção da amanitina em circulação, mas, para além da sua indisponibilidade na maioria dos hospitais, apresenta problemas de sensibilidade por não detectar outros ciclopeptídeos.<sup>7</sup> Deste modo, a monitorização da função e lesão

hepáticas será, em nossa opinião, o método de escolha na detecção destas intoxicações.

Releva-se ainda a importância de também realizar uma monitorização apertada da função renal. É relativamente comum o desenvolvimento de insuficiência renal aguda durante os quadros de intoxicação por cogumelos contendo glicopeptídeos, que não tem por causa única a desidratação causada pela gastroenterite profusa, mas também pela acção da toxina nos túbulos renais. Por outro lado, é um complemento importante na detecção de outras síndromes mais raras, como o nefrotóxico acelerado.<sup>23,24</sup> Achamos importante salientar o facto de não se dever confiar na melhoria clínica que é observada após um primeiro quadro tipicamente gastroenterítico que se observa no síndrome hepatotóxico. Nesta fase continua a ocorrer a acção tóxica dos ciclopeptídeos, que conduzirá a uma falência hepática e/ou renal com manifestações clínicas tardias e potencialmente letais.

Uma última nota para o acompanhamento dos doentes cujo quadro clínico se apresentou com um período de latência curto. Embora o prognóstico seja melhor, achamos adequado a monitorização durante 24 horas, pois outros síndromes de período de latência curta partilham esta apresentação inicial. Falamos dos síndromes micotrópico e glutaminérgico, que, apesar de também serem autolimitados, pode haver benefício clínico na adopção de outras medidas terapêuticas específicas.

### CONCLUSÃO

Perante a análise destes resultados, concluímos que urge a realização de mais investigação na área, de maior e melhor divulgação do tema, bem como a adopção de protocolos de intervenção claros e de fácil acesso a todos os profissionais de saúde. Efectivamente, ainda que menos prevalentes que outras patologias, as intoxicações por cogumelos são também muito menos conhecidas, e uma estratégia errada ou tardia pode realmente ditar a morte. Neste contexto, o período de latência e a análise dos perfis bioquímicos hepático e renal, para além de uma anamnese cuidada, assumem-se como os passos mais fundamentais para a adopção das melhores práticas clínicas.

### AGRADECIMENTOS

Endereçamos um agradecimento muito especial para a Dra. Marisa Castro e para o Dr. Francisco Xavier Martins, pelo inestimável apoio prestado para um melhor conhecimento do mundo da micologia e pelo incansável estímulo à prossecução do nosso trabalho.

Agradecemos também ao Dr. Neves dos Santos, pelo dinamismo que empresta às Jornadas de Terapêutica no ICBAS.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

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

## REFERÊNCIAS

1. CASTRO M: Cogumelos de Galicia e norte de Portugal. Edicións Xerais de Galicia, Vigo, 2004
2. HARO L, PROST N, PERRINGUE N, et al.: Intoxications par champignons – Expérience du centre anti-poisons de Marseille en 1994 et 1998; Bullentin épidémiologique hebdomadaire 1999; 30:127
3. DIAZ J.: Syndromic classification and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit. Care Med*, 2005. 33:427-436.
4. DIAZ J.: Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):419-26
5. ANABITARTE P, URKIOLA X: Setas Tóxicas E Intoxicaciones. Sociedad De Ciencias Aranzadi Zientzi Elkarte; Munibe; 2006: Suplemento 22
6. KÖPPEL C: Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*; 1993; 31:1513– 40.
7. BERGER J: Mycotoxins Revisited: Part I & II. *The Journal of Emergency Medicine*, 2005, 28(2):175–183.
8. VETTER J: Review Article: Toxins of Amanita Phalloides. *Toxicon*, 1998. 36(1):13-24
9. ENJALBERT F, RAPIOR S, NOUGUIER\_SOULÉ J, et al., Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis. *Clinical Toxicology*, 2002. 40(6):715-757
10. KEPPLER, D. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicological Sciences* 2006. 91(1), 140–149
11. WELLINGTON K, JARVIS B: Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders; *BioDrugs*. 2001;15(7):465-89
12. SALLER R, MEIER R, BRIGNOLLI R: The use of silymarin in the treatment of liver disorders; *Drugs*; 2001;61(14):2035-63
13. NEVOB VD, MARINOV P, SABEVA J: Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology, *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jul, 18, Suppl.5:56-8
14. JANDER S, BISCHOFF J, WOODCOCK BG: Plasmapheresis in the treatment of Amanita Phalloides poisoning: II. A review and recommendations; *Ther. Apher*, 2000 Aug; 4(4): 308-12
15. HARO L., Prost N., Perringue N, Arditti J, David JM, Drouet G, Thomas M, Valli M: Intoxications par champignons – Expérience du centre anti-poisons de Marseille en 1994 et 1998; *Bullentin épidémiologique hebdomadaire*; 1999, 30:127
16. PIQUERAS J: Caratteristiche Epidemiologiche Delle Intossicazioni Da Fungí In Catalunya; *Pagine Di Micologia*; 2001, 151-154
17. Piqueras J, Garrido P, Sanz P R: Contribution to the Study of the Epidemiology of Mushroom Poisoning in Spain (1982-1991) In: 3rd World Congress Foodborne Infections and Intoxications. 16-19 June 1992, Berlin. Proceedings. Volumen II: 1106-1109.
18. N, Casey PB, Tracey JA: 182 Incidence of Mushroom Poisoning In Ireland 1997–2000; National Poisons Information Centre, 2001, Dublin
19. ITURRALDE M J, BALLESTERO S, RAMÓN F: Retos en el diagnóstico de las intoxicaciones por setas; *Revista de toxicología*, 2002, 19(3): 116-121
20. RENGSTORFF D S, OSORIO R W, BONACINI M: Recovery from severe hepatitis caused by mushroom poisoning without liver transplantation; *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 2003, 1(5): 392-396
21. Pinson C W: Liver transplantation for severe Amanita phalloides mushroom poisoning; *The American Journal of Surgery*; 1990, 159(5), 493-499
22. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A et al.: Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and followup evaluation of 105 patients. *J Clinical toxicolog.*; 2007, 45: 539-42
23. DIAZ JH: Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings; *Crit Care Med.*; 2005, 33(2):427-36
24. Leathem, A.M., et al.: Renal Failure Caused by Mushroom Poisoning. *Clinical Toxicology*, 2007, 35(1): 67-75.