

# INTOXICAÇÃO COM METANOL E CARBAMATOS

PAULO OOM, PAULA PEREIRA, ELSA SANTOS, ANA CARVALHO, MANUELA CORREIA,  
GUSTAVO RODRIGUES, J. SILVA SEQUEIRA  
Serviço de Pediatria. Hospital de Santa Maria. Lisboa

## RESUMO/SUMMARY

É descrito o caso clínico de uma criança de 11 anos com uma intoxicação intencional por carbamatos e metanol. O quadro clínico apresentou uma evolução bifásica, resultante da composição da sintomatologia de cada um dos compostos envolvidos. A instituição precoce da terapêutica com descontaminação gástrica, bicarbonato, atropina, etanol e hemodiálise permitiu a evolução favorável do quadro clínico.

Palavras-chave: *Intoxicação, carbamatos, metanol, etanol, pediatria*

## POISONING WITH METHANOL AND CARBAMATES

We describe the case of a eleven years old boy with a simultaneous intentional poisoning with methanol and carbamates. The symptomatology was biphasic due to the addition of the symptomatology of both intoxications. Therapeutic measures included gastrointestinal decontamination, sodium bicarbonate, atropine, ethanol administration and hemodialysis.

Key Words: *Intoxication, carbamate, methanol, ethanol, child*

## INTRODUÇÃO

As intoxicações permanecem uma causa importante de morbidade e mortalidade na idade pediátrica e representam uma das principais causas de internamento nas Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos<sup>1</sup>. Apesar de algumas medidas tomadas no sentido de prevenir a ingestão accidental de produtos tóxicos, permanecem no mercado uma grande variedade de produtos capazes de produzir quadros clínicos graves após ingestão accidental ou intencional. Na idade pediátrica a maioria das intoxicações são accidentais e por um único produto. Contudo, na adolescência, as ingestões passam a ser intencionais e envolvem frequentemente mais de uma substância,

colocando problemas no seu diagnóstico e terapêutica.

O caso clínico que apresentamos é o de um adolescente que ingeriu intencionalmente pesticida contendo carbamatos e metanol, dois compostos altamente tóxicos e frequentemente mortais. A detecção precoce da sintomatologia e a instituição da terapêutica adequadas permitiram uma evolução favorável do quadro clínico.

## CASO CLÍNICO

Jovem do sexo masculino, raça caucasiana, 11 anos, residente em meio rural, transferido para a nossa unidade do Hospital Distrital de Santarém por intoxicação voluntária com pesticida.

**Antecedentes Familiares:** 1º filho de casal jovem, não consanguíneo. Irmão de nove anos, saudável. Ausência de doenças heredo-familiares. Pais trabalhadores rurais pertencendo à classe IV da escala socio-económica de Graffar.

**Antecedentes Pessoais:** Criança saudável até ao dia do internamento. Sem internamentos anteriores. No último ano os pais referem mau rendimento escolar e dificuldades de relacionamento com os colegas e familiares.

**Doença actual:** No dia do internamento ingere intencionalmente quantidade indeterminada de dois pesticidas: Sastac 30® (contendo carbamatos) e Lannate L® (contendo carbamatos e metanol). Uma hora após a ingestão inicia sonolência, dificuldade na marcha e tosse produtiva, pelo que recorreu ao Hospital Distrital de Santarém. À entrada apresentava-se obnubilado, com pupilas mióticas. Sem alterações neurológicas focais. A auscultação pulmonar revelava murmúrio simétrico com muitos ferveores bilateralmente. Restante observação sem alterações. A avaliação laboratorial inicial revelou acidose metabólica. Efectuou lavagem gástrica com soro fisiológico, carvão activado (1gr/Kg por sonda nasogástrica) e bicarbonato de sódio por via endovenosa. Simultaneamente foi iniciada a administração de atropina inicialmente em bólus na dose de 0,02mg/Kg/dose, seguida de perfusão contínua na dose de 0,05mg/Kg/min.

À chegada à nossa unidade apresentava-se vigil, orientado e colaborante. Apirético. Eupneico. Frequência cardíaca de 120 bpm. Pressão arterial de 100/60 mmHg. Exame neurológico sem alterações à excepção de discreta miose bilateral e simétrica. Restante exame objectivo sem alterações. Da avaliação laboratorial inicial é de destacar acidose metabólica com hiato aniónico de 22 mmol/L, doseamento da acetilcolinesterase sérica 1191 U/L (valor normal > 3000 U/L), e acetilcolinesterase eritrocitária de 9 U/min/mg Hg (valor normal 100-200 U/min/mg Hg).

Uma hora após o internamento inicia quadro de dores abdominais e vómitos e posteriormente deteriorização do estado de consciência entrando subitamente em coma com pontuação de 6 na escala de Glasgow.<sup>2</sup> Nesta altura apresenta o doseamento sérico de metanol de 32 mg/dl. Iniciou terapêutica com etanol diluído a 20 % em soro glicosado a 5% por sonda nasogástrica na dose inicial de 0,8 gr/Kg e posteriormente na perfusão de 0,1 gr/Kg/hora. O ritmo de perfusão foi ajustado de forma a manter níveis séricos de etanol entre 100 e 150 mg/dl. Simultaneamente iniciou piridoxina (3 mg/Kg/dia im) e ácido fólico (4 mg/Kg/dia ev). Realizou duas sessões de hemodiálise às 5 e 18 horas de internamento, necessitando nestas alturas de aumentar o ritmo de perfusão de etanol.

Apresentou gradualmente sinais de atropinização, pelo que suspendeu a perfusão de atropina após 17 horas de perfusão. A administração de etanol manteve-se até ao quinto dia de internamento altura em que o nível sérico de metanol foi de 0 mg/dl (figura1). A criança alternou momentos de lucidez com outros de obnubilação e confusão apresentando esporadicamente alucinações auditivas e visuais. Este quadro desapareceu gradualmente após a interrupção da administração de etanol. Ocasionalmente referiu dores abdominais e dores musculares predominando nos membros inferiores. Poucas horas após o início da administração de etanol verificou-se uma elevação dos níveis de transaminases que atingiram um pico sérico ao segundo dia de internamento (TGO 90 U/L e TGP 40 U/L). A amilase elevou-se até ao quinto dia de internamento com amilase total de 286 U/L (valor normal < 160 U/L).

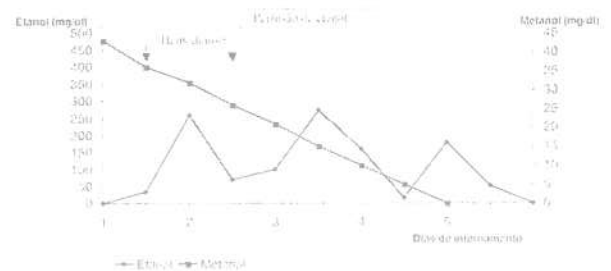


Fig. 1 - Evolução dos níveis séricos de Etanol e Metanol ao longo do internamento

Teve alta no sexto dia de internamento, assintomático, após uma primeira consulta de pedopsiquiatria que frequentou posteriormente. No segundo dia de internamento e na altura da alta realizou exame oftalmológico que não revelou alterações.

## DISCUSSÃO

Na idade pediátrica a maioria das intoxicações são acidentais e por um único produto permitindo o seu diagnóstico rápido e a instituição precoce das medidas terapêuticas mais adequadas. Contudo, na adolescência, as ingestões são principalmente intencionais (tentativas de suicídio ou consumo de drogas) e envolvem frequentemente mais de uma substância, colocando problemas no seu diagnóstico e terapêutica e acarretando uma maior morbidade e mortalidade<sup>1</sup>.

O caso descrito corresponde a uma intoxicação simultânea por dois compostos altamente tóxicos e frequentemente mortais.

Os carbamatos são frequentemente usados como insecticidas pelo facto de serem rapidamente decompostos após aplicação e assim não se acumularem na natureza. Estes compostos inactivam transitoriamente a acetilcolinesterase permitindo a acumulação transitória do neurotransmissor acetilcolina nas terminações nervosas pós ganglionares parasimpáticas (receptores muscarínicos), ganglionares simpáticas e parasimpáticas (receptores nicotínicos) e junção neuromuscular (receptores nicotínicos)<sup>3</sup>. O metanol é largamente utilizado na indústria como solvente e anticongelante. É um produto altamente tóxico e a ingestão de cerca de 5 ml pode provocar a morte de uma criança ou provocar cegueira num adulto<sup>4-7</sup>. O metanol é rapidamente absorvido e atinge um pico sérico 30 a 90 minutos após a ingestão. Cerca de 30% da dose ingerida é excretada pelos pulmões e 5% na urina<sup>6</sup>. O restante é metabolizado pelo fígado através da enzima desidrogenase do álcool com formação de formaldeído e ácido fórmico. Este último é um potente inibidor da cadeia respiratória, sendo o principal responsável pela toxicidade do metanol. A sua degradação em dióxido de carbono e água necessita da presença de compostos derivados do ácido fólico.

Neste caso a sintomatologia inicial representa provavelmente uma combinação dos efeitos tóxicos imediatos do metanol no SNC (sonolência, obnubilação, ataxia) e da toxicidade dos carbamatos (tosse produtiva, dificuldade respiratória, miose). De facto, as manifestações clínicas da intoxicação por carbamatos resultam da sobreestimulação dos receptores simpáticos e parasimpáticos<sup>3</sup>. Dado o carácter transitório da inibição enzimática pelos carbamatos estas manifestações são geralmente ligeiras e de curta duração. Estes compostos não atravessam bem a barreira hemato-encefálica pelo que, ao contrário dos organofosforados, não provocam sintomatologia com origem no sistema nervoso central (SNC). Por outro lado, a sintomatologia da intoxicação por metanol é bifásica<sup>4-6</sup>. A sintomatologia inicial, incluindo obnubilação e sonolência, resulta da acção directa do metanol no SNC. Cerca de 6 a 24 horas depois surgem as manifestações clínicas provocadas pela acumulação dos produtos tóxicos resultantes do metabolismo do metanol e que incluem manifestações gastrointestinais (náuseas, vómitos, dor abdominal), neurológicas (cefaleias, vertigens, coma) e visuais (fotofobia, visão turva, midríase). Do quadro clínico faz parte classicamente a acidose metabólica com hiato aniónico elevado dada a acumulação de ácido fórmico e de lactato. A elevação dos níveis de amilase é característica dada a coexistência frequente de pancreatite.

Neste caso, o aparecimento do coma algumas horas após a ingestão, em plena terapêutica com atropina e na presença de acidose metabólica grave, deve-se muito provavelmente ao acumular do metabolito tóxico ácido fórmico. A sintomatologia gastrointestinal inicial coincide com a elevação dos níveis de amilase traduzindo a coexistência de pancreatite. Na evolução do quadro é de suspeitar que parte das queixas dolorosas sejam devidas aos efeitos gástricos da administração contínua de etanol.

O diagnóstico específico da intoxicação por carbamatos pode ser feito pelo doseamento da acetilcolinesterase eritrocitária ou (com menor especificidade) da pseudoacetilcolinesterase sérica. A intoxicação por metanol pode ser confirmada pelo doseamento deste álcool no sangue. Entre nós este último é apenas realizado no Instituto de Medicina Legal nos dias úteis o que dificulta a obtenção atempada dos resultados.

O tratamento específico da intoxicação por carbamatos inclui a administração de atropina até serem detectados sinais de atropinização como o desaparecimento das secreções orais e brônquicas. A utilização de pralidoxima é controversa e parece contraindicada, dada a ausência de efeitos benéficos descrita em estudos humanos e a associação com uma maior toxicidade dos carbamatos em estudos animais<sup>3,8</sup>.

Uma vez que a toxicidade da intoxicação por metanol se deve, na quase totalidade à acumulação de produtos tóxicos, nomeadamente ácido fórmico, o tratamento consiste essencialmente em<sup>4-6,8</sup> 1)- administrar etanol para atrasar a produção de metabolitos tóxicos, 2)-favorecer o metabolismo do tóxico já formado através da administração de ácido fólico, 3)- hemodiálise para remover o metanol e metabolitos tóxicos que se encontram em circulação e 4)- tratamento da acidose, de forma a dificultar a penetração do ácido fórmico no SNC<sup>4,5</sup>. A enzima desidrogenase alcoólica apresenta uma afinidade muito maior para o etanol do que para o metanol pelo que a administração do primeiro vai saturar os locais enzimáticos existentes e atrasar a produção de produtos tóxicos permitindo a excreção de metanol pelas vias respiratória e renal. A dose inicial deve ser de 0,7 a 0,8 gr/Kg seguida de uma perfusão oral ou endovenosa de cerca de 125 mg/Kg/hora de forma a manter níveis séricos de 100 a 150 mg/dl<sup>4-7,8</sup>. Este forma de tratamento é contudo um pouco lenta dado que, na presença de bloqueio total da enzima desidrogenase do álcool, a vida média do metanol pode elevar-se até 52 horas<sup>5,9</sup>. A hemodiálise está indicada nos casos de níveis séricos de metanol superiores a 25 mg/dl, na presença de acidose metabólica grave ou se existir sintomatologia visual ou neurológica. A relativa dificuldade em manter

níveis adequados de etanol, com consequente possibilidade de toxicidade pelo metanol, leva alguns autores a considerar sempre a hemodiálise no tratamento desta intoxicações<sup>9</sup>. Dado que também o etanol é removido por este método, o ritmo da sua perfusão tem de ser ajustado no decorrer das sessões de diálise<sup>4-6,8-10</sup>. Outros autores adicionam etanol ao líquido de diálise conseguindo assim manter níveis séricos adequados sem alterar a perfusão de etanol<sup>11</sup>. É fundamental o controlo da glicemia dada a possibilidade de hipoglicémia durante a administração de etanol. A figura 1 mostra a evolução das medidas terapêuticas utilizadas. Neste caso, e apesar da sua potencial gravidade, a instituição precoce da terapêutica adequada permitiu uma evolução favorável do quadro clínico, o que está de acordo com o descrito em outros casos<sup>12</sup>. Mais recentemente foram desenvolvidos para aplicação clínica inibidores da enzima desidrogenase do álcool de que são exemplos o 4-metilpirazol. Os resultados iniciais parecem prometedores dada a inibição muito eficaz que provocam impedindo a formação de ácido fórmico<sup>5,13</sup>. As suas vantagens residem na possibilidade de administração oral ou endovenosa, rápido início de acção e vida média prolongada<sup>13,14</sup>. As principais reacções adversas são mínimas e incluem cefaleias e náuseas, com ausência de efeito sedativo<sup>5,13,14</sup>.

A cegueira representa a mais grave seqüela permanente da intoxicação por metanol e resulta da atrofia do nervo óptico provocada pela acumulação local de ácido fórmico<sup>4-6,15</sup>. Mais raramente estão descritos seqüelas neurológicas semelhantes a doença de Parkinson resultantes de necrose hemorrágica bilateral do putamen associada a necrose extensa da substância branca<sup>15,16</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- CORREIA M, RODRIGUES G, SEQUEIRA J. Intoxicação por organofosforados. Casuística do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (1985-1987). *Rev Port Pediatr* 1989;20:23-29
- JENNETT B, BOND M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1975;1:480-484.
- WOOLF AD, BERKOWITZ ID, LIEBELT E, ROGERS M. Organophosphate and carbamate insecticide intoxication. In: Rogers MC (editor) *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996
- MOWRY JB, FURBEE RB, CHYKA PA. Methanol poisoning. In Chernow B (editor) *The Pharmacologic approach to the critically ill patient*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988
- GOLDFRANK LR, FLOMENBAUM NE, HOWLAND MA. Methanol, Ethylene Glycol and Isopropanol. In Goldfrank LR (editor). *Toxicologic Emergencies*. Appleton and Lange, Norwalk, 1994
- WOOLF AD, BERKOWITZ ID, LIEBELT E, ROGERS M. Methanol intoxication. In: Rogers MC (editor) *Textbook of Pediatric Intensive Care*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996
- LITOVITZ T. The alcohols: ethanol, methanol, isopropanol, ethylene glycol. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:311-323
- BANNER W, VERNON D. Intervention for Specific Toxins. In Fuhrman BP, Zimmerman JJ (editors) *Pediatric Critical Care*. Mosby, St. Louis, 1992
- PALATNICK W, REDMAN LW, SITAR DS, TENENBEIN M. Methanol half-life during ethanol administration: implications for management of methanol poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 26:202-207
- WADGYMAR A, WU GG. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:897
- CHOW MT, DI SILVESTRO VA, YUNG CY, NAWAB ZM, LEEHEY DJ, ING TS. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol - enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:568-570
- WU AH, KELLY T, MCKAY C, OSTHEIMER D, FORTE E, HILL D. Definitive identification of an exceptionally high methanol concentration in an intoxication of a surviving infant: methanol metabolism by first-order elimination kinetics. *J Forensic Sci* 1995;40:315-320
- BURNS MJ, GRAUDINS A, AARON CK, MCMARTIN K, BRENT J. Treatment of methanol poisoning with intravenous 4-methylpyrazole. *Ann Emerg Med* 1997; 30:829-832
- <http://www.centerwatch.com/drugs/DRU352.htm>
- HSU HH, CHEN CY, CHEN FH, LEE CC, CHOU TY, ZIMMERMAN RA. Optic atrophy and cerebral infarcts caused by methanol intoxication: MRI. *Neuroradiology* 1997; 39:192-194
- KUTEIFAN K, OESTERLE H, TAJAHMADY T, GUTBUB AM, LAPLATTE G. Necrosis and haemorrhage of the putamen in methanol poisoning shown on MRI. *Neuroradiology* 1998; 40:158-160