

Midríase Fixa na Intoxicação pela Trombeteira e Implicações Toxicológicas – Uma nova tendência?

Luís Figueira^{1,3}, Manuel Falcão¹, Luís Mendonça¹, Olinda Faria¹, Madalena Pinto², Daniel Moura³, F. Falcão-Reis^{1,3}

1 – Serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João

2 – Serviço de Neurologia do Hospital de S. João

3 – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

Introdução: A midríase constitui um sinal semiológico frequente na ingestão de extractos vegetais dotados de alcalóides anticolinérgicos. São exemplos diversas plantas da família das Solanáceas como a *Atropa belladonna*, a *Scopolia carniolica*, a *Hyosciamus níger*, a *Datura stramonium* e a *Brugmansia arborea*, muitas das quais abundam em regiões diversas de Portugal, onde são sobejamente conhecidas e de acesso fácil. **Métodos:** Os autores apresentam uma doente de 17 anos, sexo feminino, internada por midríase bilateral não reactiva e hiperactividade central com quadro alucinatorio visual, no contexto de intoxicação intencional com infusão de trombeteira de jardim (“Angel’s trumpet”, *Brugmansia arborea*). Os autores desenvolvem, a propósito deste caso, uma revisão sistematizada sobre a toxicidade anticolinérgica associada à ingestão de extractos vegetais e respectivos padrões de consumo na actualidade. **Resultados:** A terapêutica sintomática dos sintomas anticolinérgicos associada à vigilância do estado clínico permitiram uma melhoria das queixas e sinais semiológicos, explicável pela eliminação do tóxico anticolinérgico pelo organismo. **Conclusão:** O oftalmologista, no conhecimento pleno das manifestações oftalmológicas da toxicidade de plantas, pode ter um papel preponderante no diagnóstico diferencial e vigilância da midríase não reactiva, nomeadamente da midríase originada por fármacos, facilitando deste modo a detecção atempada de uma situação de intoxicação acidental ou voluntária e permitindo a introdução precoce de medidas que visem proteger o doente e recuperar o seu estado funcional.

Introdução

A midríase constitui um sinal semiológico frequente na ingestão de extractos vegetais dotados de alcalóides anticolinérgicos¹. São exemplos diversas plantas da família das Sola-

náceas como a *Atropa belladonna*, a *Scopolia carniolica*, a *Hyosciamus níger*, a *Datura stramonium* e a *Brugmansia arborea*, muitas das quais abundam em regiões diversas de Portugal, onde são sobejamente conhecidas e de acesso fácil.

Os metabolitos secundários das plantas da família das Solanáceas, partilhando um esqueleto de tropano como característica molecular comum, são divididos em duas classes: derivados da tropina e ecgonina. O primeiro grupo, representado pelos bem conhecidos alcalóides atropina e escopolamina, considerados fármacos anticolinérgicos padrão, continua a inspirar a procura de antagonistas muscarínicos mais selectivos. A segunda classe inclui uma das principais drogas de abuso, a cocaína².

A indústria farmacêutica contemporânea produz mais de vinte princípios activos contendo a estrutura molecular do tropano, sendo utilizados como midriáticos, anti-eméticos, anti-espasmódicos, adjuvantes anestésicos e broncodilatadores. As moléculas actuais são produzidas com base num de dois processos: produtos naturais isolados de plantas transgénicas cultivadas (sobretudo escopolamina e atropina obtidas da *Duboisia australiana*) e síntese química baseada num composto intermediário comum, a tropinona².

Em Oftalmologia merecem destaque, como antimuscarínicos utilizados como midriáticos, a tropicamida, o ciclopentolato e a atropina³.

De uma forma geral, a intoxicação por alcalóides das Solanáceas caracteriza-se por um síndrome dose-dependente e substância-dependente com sintomas e sinais centrais e periféricos específicos. Por exemplo, entre os relatos mais frequentes na literatura contam-se os episódios de ingestão de plantas do género *Datura*, das quais pode resultar em toxicidade grave⁴.

Cada planta varia na concentração dos alcalóides⁴. A atropina e a escopolamina, os alcalóides mais frequentes, produzem um bloqueio central e periférico dos receptores muscarínicos da acetilcolina⁵.

Têm sido reportados com frequência crescente na literatura casos de intoxicação intencional, habitualmente para fins lúdicos, com extractos contendo substâncias anticolinérgicas, habitualmente fumados ou na forma de infusões para ingestão^{6, 7, 8}. Midríase e *delirium* foram os sinais semiológicos mais frequentes, tendo o segundo implicações mais prementes em termos de atitude terapêutica. Outros sinais e sintomas que ocorrem frequentemente incluem alucina-

ções, taquicardia e desorientação⁴. A maioria dos casos foi moderada em severidade, requerendo apenas sedação, e a intoxicação grave foi rara⁴.

Dada a escassez de publicações sobre o assunto na literatura científica portuguesa, os autores decidem partilhar a sua experiência e fazer uma revisão sistematizada sobre o tema.

Caso clínico

Descrevemos de seguida o caso clínico de uma paciente de 17 anos, caucasiana, sexo feminino, internada para estudo de midríase bilateral não reactiva.

A doente, estudante de um curso comercial do ensino profissional, previamente saudável, apresentava antecedentes, desde há mais de 1 ano, de cefaleia intensa tipo pulsátil bifrontal, associada a fonofotofobia, náuseas e vómitos, de frequência semanal e pior em alturas de stress (como testes na escola), sem relação com o ciclo menstrual e com resposta parcial ao paracetamol. Tais cefaleias diminuíram de frequência após correcção de miopia com óculos (mantendo todavia uma crise por semana).

Em Julho de 2008, a doente encontrava-se em casa quando descreveu o início súbito da cefaleia habitual associada contudo a tonturas, náuseas, dificuldade na mobilidade dos dedos e desequilíbrio, com duração de cerca de 15 minutos, associados a xerostomia e disfagia. A mãe da doente referiu alteração do comportamento e discurso incoerente, nomeadamente não conseguir vestir-se sozinha, referir-se a pessoas não presentes como se estivessem no local, não reconhecer de objectos familiares (o carro dos pais – «de quem é este carro?»), falar de acontecimentos não reais como se tivessem ocorrido, pelo que recorreu ao médico assistente, o qual acabaria por enviar a doente ao Serviço de Urgência do Hospital de S. João.

À admissão, estava consciente e orientada no tempo e espaço, com discurso às vezes incoerente. À observação geral, apresentava-se corada e hidratada, anictérica, eucianótica, eupneica, sem sinais de dificuldade respiratória. Era evi-

dente a presença de midríase bilateral, pouco reactiva à luz.

A doente negou consumo de qualquer substância (farmacológica ou outra). Não foram encontrados antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

A medição dos parâmetros vitais revelou temperatura auricular de 36,9°C, pressão arterial de 130/71 mmHg, frequência cardíaca de 109 bpm e frequência respiratória de 14 cpm.

Não apresentava alterações à auscultação cardíaca e pulmonar, nem ao exame abdominal.

Foi solicitada observação pela especialidade de Neurologia, que confirmou a presença de midríase bilateral e simétrica, pouco reactiva à luz, sendo todo o restante exame neurológico normal.

A doente realizou TC cerebral, o qual não revelou evidência de lesões intra ou extra-axiais, nomeadamente de natureza vascular, hemorrágica ou expansiva, encontrando-se os espaços de circulação de líquido cefalorraquidiano patentes e com aspecto normal para a idade.

No estudo analítico sérico e urinário não se encontraram alterações hematológicas ou bioquímicas, sendo a pesquisa de drogas de abuso negativa.

Foi solicitado um parecer da especialidade de Oftalmologia, que comprovou a existência de movimentos oculares normais, sem dor ou diplopia.

Acuidade visual ODE – 20/ 20 com correcção;

Biomicroscopia ODE – pouco reactiva à luz e com perda da acomodação;

Fundoscopia ODE – papilas coradas de bordos bem definidos; sem outras alterações do segmento posterior.

Quando interrogada, a doente negou aplicação de colírios, tendo contudo referido a ingestão de presunto caseiro. Devido às queixas de disfagia e astenia com evolução simultânea, foi levantada a suspeita de intoxicação por toxina botulínica e pedida observação pela especialidade de Infecçiology, a qual não excluiu o botulismo alimentar como causa do quadro clí-

nico, nomeadamente pelas queixas de visão turva e disfagia, recomendando vigilância e terapêutica sintomática.

Foi ainda pedido um parecer da especialidade de Psiquiatria, que após interrogatório detalhado revelou a ingestão pela doente de “chá de cidreira” pouco antes do início da sintomatologia, levantando ainda a suspeita de episódio alucinatório visual como explicação das alterações comportamentais e do discurso incoerente, sem valorizar outras alterações.

Em face dos dados obtidos, concluiu-se que a associação de alterações transitórias do comportamento a midríase bilateral e eventualmente a actividade alucinatória visual configurava com maior probabilidade um quadro clínico sugestivo de consumo de tóxicos. No entanto, a doente negava tal acto e a pesquisa de substâncias de abuso doseáveis foi negativa. Desta forma, foi decidido o internamento no Serviço de Neurologia com o diagnóstico provisório de alterações transitórias do comportamento e midríase bilateral para estudo.

Resultados

A insistência no interrogatório da doente levou a que esta confessasse uma tentativa de suicídio com chá preparado a partir da folha, flor e caule de uma planta que existia no quintal de um vizinho.

A tia da doente trouxe uma flor da planta, a qual foi posteriormente submetida ao Jardim Botânico do Porto, permitindo a identificação do género e espécie.

Foi feito o diagnóstico de intoxicação anticolinérgica intencional por alcalóides tropanos contidos em extractos da planta *Brugmansia arborea*.

Desenvolveu-se um pouco mais o interrogatório no sentido de clarificar de que modo a paciente adquirira o conhecimento necessário à identificação da planta e seus efeitos, bem como da preparação de uma infusão a partir da mesma, ao que a doente referiu ter obtido tais informações na Internet, recusando associar tal prática a grupo de amigos ou pares.

A terapêutica sintomática dos sintomas anticolinérgicos, nomeadamente a hidratação e sedação, associada à vigilância do estado clínico permitiu uma melhoria das queixas e sinais semiológicos, explicável pela eliminação do tóxico anticolinérgico pelo organismo. Os sinais e sintomas de hiperactividade central extinguiram-se ao fim de 24 horas, tendo a midríase persistido por cerca de três dias, altura em que se verificou reversão total da mesma e recuperação do reflexo pupilar à luz.

A doente obteve alta referenciada para a consulta de Pedopsiquiatria do Hospital Maria Pia, no Porto.

Discussão

O caso clínico apresentado despertou a atenção dos autores pelo facto de constituir mais um caso, aparentemente sem ligações entre si, de intoxicação intencional por alcalóides anticolinérgicos de plantas da família das Solanáceas.

Diversos trabalhos demonstraram que o consumo de plantas anticolinérgicas é de natureza esporádica, na medida em que a maior parte das exposições é acidental, moderada em severidade e auto-limitada^{9,10}. Em contraste, no caso clínico supracitado, foi revelada uma exposição intencional.

Num estudo de 33 casos em que se presumiu a ingestão de extractos de *Brugmansia* baseado na descrição da planta, a idade média dos doentes foi de 18 anos (todos entre 16 e 20 anos); 82% eram do sexo masculino. Trinta e um ingeriram uma infusão ou partes da planta (flor). Trinta e um fizeram-no com fins recreativos. O sinal clínico mais frequente foi a midríase (100%), com uma duração média de 29 horas (desvio-padrão 13 horas) e o *delirium* (88%) com uma duração média de 18 horas (desvio-padrão 12 horas). Taquicardia ocorreu apenas em 11 dos 33 pacientes (33%). Em 24 doentes para os quais se havia determinado com precisão o momento da ingestão, 7 dos 8 (88%) que se apresentaram nas primeiras 5 horas tinham taquicardia, contrastando com apenas 5 dos 16 (31%) que se apresentaram após 5 horas da ingestão. Não houve casos de

morte, convulsões ou arritmias (excepto taquicardia). Um paciente teve hipotensão e dois sofreram lesões traumáticas acidentais. Relativamente à terapêutica, 19 doentes necessitaram de sedação, realizada sobretudo com benzodiazepinas. A fisostigmina, inibidor das enzimas colinesterases, foi utilizada com fins diagnósticos em 8 casos⁹. Na nossa doente, a midríase fixa e a taquicardia foram os sinais semiológicos mais importantes.

Conforme referido, a intoxicação por alcalóides das Solanáceas caracteriza-se por um síndrome dose-dependente e substância-dependente com sintomas e sinais centrais e periféricos específicos. Efectivamente, a atropina e a escopolamina produzem um bloqueio central e periférico dos receptores muscarínicos da acetilcolina⁵.

É também sabido que a atropina e a escopolamina são conhecidas e utilizadas por diversas civilizações no passado, tanto quanto são utilizadas hoje⁵. Não será demais recordar, pelo seu interesse em farmacognosia, que a planta *Atropa belladonna* obteve o seu nome do facto da midríase que provoca ter sido muito apreciada no passado, por motivos estéticos, sobretudo em senhoras (“bela dona”).

Relativamente a exposições não acidentais a alcalóides tropanos, o fenómeno tem raízes históricas, importando citar o exemplo da Colômbia (América do Sul), em que nas últimas décadas a administração da escopolamina, extraída de plantas pertencentes aos géneros *Datura* ou *Brugmansia*, tornou-se um importante fenómeno neurológico e toxicológico. Esses extractos eram conhecidos popularmente como “Burundanga”. Características químicas e clínicas das intoxicações incluíam amnésia anterógrada e comportamento de submissão. A intoxicação por “Burundanga” está relacionada com outros fenómenos tóxicos encontrados em diferentes países e encontram-se associados a episódios de amnésia global transitória⁷.

Os sintomas psiquiátricos mais frequentes incluem inquietação, euforia, alucinações, desorientação, obnubilação, coma e depressão respiratória⁵. Psicoses devido a intoxicações por atropina ou escopolamina têm sido descritas raramente na literatura⁵. Na nossa doente, veri-

ficou-se efectivamente um quadro de hiperexcitabilidade central com agitação psicomotora e alucinações visuais

Para efeitos de diagnóstico diferencial, deve ser enfatizado que a simples instilação ocular acidental de seiva da “Angel’s trumpet” deve ser reconhecida como uma causa de início súbito de midríase e de outros sinais como taquicardia em doentes previamente saudáveis¹⁰. Por outro lado, a exposição tópica simples à flor da “Angel’s trumpet”, sem instilação de seiva da planta no olho, pode produzir midríase unilateral auto-limitada¹¹. Nesta conjectura, afiguram-se como fundamentais a história e exame objectivo meticolosos para o diagnóstico de midríase farmacológica causada por exposição ocular à “Angel’s Trumpet”¹². Desta forma, os pacientes e respectiva família podem ser poupados a meios auxiliares de diagnóstico dispendiosos e complexos (ex. ressonância magnética nuclear) ou referenciação adicional a outras especialidades¹².

Em relatos de casos similares na literatura, o tratamento foi sintomático e de suporte, tendo a anisocoria revertido cerca de 48 horas a 3 dias após a exposição^{11, 12}. A nossa doente teve uma evolução clínica semelhante, com terapêutica apenas de suporte.

Por todas as razões, torna-se muito importante a educação da população sobre a toxicidade e riscos associados ao uso recreativo destas plantas⁴. De facto, urge promover a consciencialização das várias manifestações do abuso de substâncias de modo a facilitar o reconhecimento e a referenciação mais adequada⁸. Neste prisma, a adolescência é muitas vezes um ponto crítico para uma intervenção eficaz e de prevenção no contínuo entre o consumo e a dependência. De facto, é apontado que a sobrevivência a longo prazo poderá depender mais da cessação dos consumos e reabilitação do que do tratamento médico inicial⁸.

Diversos trabalhos têm sugerido padrões de mudança nos hábitos toxifílicos dos adolescentes. Tem sido demonstrada uma associação entre hábitos tabágicos, abuso de drogas, consumo de álcool, sedentarismo, saúde mental reduzida e ausência de paridade. O consumo de substâncias

inaladas foi característico do sexo masculino, e sobretudo associado ao consumo de álcool e outras drogas⁶. A difusão da epidemia das substâncias inaladas parece estar numa fase inicial entre as mulheres, enquanto que para os homens parece ter já atingido um nível de maturidade⁶. A nossa doente não possuía aparentemente hábitos tabágicos, tendo escolhido para a intoxicação a via oral.

Os autores questionam-se se o caso descrito, no seguimento de relatos recentes similares na comunicação social, se enquadrarão numa nova “epidemia” de toxicofilia aos alcalóides anticolinérgicos naturais, na medida em que as implicações sociais e recreativas deste fenómeno, associadas à fácil difusão pelos meios de comunicação (Internet), podem fomentar o consumo em meios e períodos mais susceptíveis (meios rurais, adolescência), como foi o caso da paciente apresentada.

Relatos de casos novos e futuros estudos que procurem estabelecer implicações comuns são necessários para melhor elucidar esta situação e prever tendências de comportamento da população, facilitando a prevenção e detecção precoce da toxicidade associada ao consumo de alcalóides anticolinérgicos vegetais.

Bibliografia

1. YANOFF M, DUKER JS.: Ophthalmology 2nd Edition; McGrawHill, 2004
2. GRYNKIEWICZ G, GADZIKOWSKA M.: Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacol Rep.* 2008 Jul-Aug; 60(4):439-63
3. EHLERS, J.: The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease. Fifth ed. 2008: Lippincott Williams & Wilkins
4. DEFRATES LJ, HOEHNS JD, SAKORNBUT EL, GLASCOCK DG, TEW AR.: Antimuscarinic intoxication resulting from the ingestion of moonflower seeds. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan; 39(1):173-6
5. MÜLLER J, WANKE K.: Toxic psychoses from atropine and scopolamine. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1998 Jul; 66(7):289-95
6. LUND KE, TEFRE EM, AMUNDSEN A, NORDLUND S.: Cigarette smoking, use of snuff and other risk behaviour among students. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2008 Aug 28;128(16):1808-11

7. ARDILA A, MORENO C.: Scopolamine intoxication as a model of transient global amnesia. *Brain Cogn.* 1991 Mar; 15(2):236-45
8. HAYNES JF JR.: Medical management of adolescent drug overdoses. *Adolesc Med Clin.* 2006 Jun;17(2):353-79. Review
9. ISBISTER GK, OAKLEY P, DAWSON AH, WHYTE IM.: Presumed Angel's trumpet (*Brugmansia*) poisoning: clinical effects and epidemiology. *Emerg Med (Fremantle).* 2003 Aug;15(4):376-82
10. HAVELIUS U, ASMAN P.: Accidental mydriasis from exposure to Angel's trumpet. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Jun;80(3):332-5
11. ANDREOLA B, PIOVAN A, DA DALI L, FILIPPINI R, CAPPELLETTI E.: Unilateral mydriasis due to Angel's trumpet. *Clin Toxicol (Phila).* 2008 Apr;46(4):329-31
12. FIRESTONE D, SLOANE C.: Not your everyday anisocoria: angel's trumpet ocular toxicity. *J Emerg Med.* 2007 Jul;33(1):21-4. Epub 2007 May 30