

Intoxicação por sulfato de cobre

Copper Sulphae Poisoning – a clinical case report

Susana Magalhães^{*}, Pilar Fernandez^{*}, Rosa Campins^{*}, Isabel Bessa^{**}, Fátima Guedes^{***}, Teresa Monteiro^{***}

Resumo

O cobre, a par de outros elementos, tem um papel vital, a nível orgânico e celular, participando em importantes reacções enzimáticas. A toxicidade aguda é rara, geralmente accidental e potencialmente fatal. Embora frequente em países africanos, onde se utiliza o sulfato de cobre como emético, existem muito poucos casos publicados em Portugal.

Os autores descrevem um caso clínico de hepatite tóxica, anemia hemolítica, encefalopatia, gastroduodenite erosiva e rabdomiólise graves num indivíduo de 84 anos que foi internado após tentativa de suicídio por ingestão voluntária de aproximadamente 120 gramas de sulfato de cobre. Apresentam os exames complementares realizados, o tratamento e a evolução.

A raridade da intoxicação por sulfato de cobre bem como a reduzida experiência na utilização da penicilamina nesta situação sugeriu-nos a apresentação do caso.

Palavras chave: cobre, hepatite tóxica, anemia hemolítica, penicilamina.

Abstract

Copper, along with other elements, has a vital role at the cellular and organic level, participating in important enzymatic reactions. Acute toxicity is seldom seen, is usually accidental and potentially fatal. Frequently found in African countries, where copper sulphate is used as an emetic, there are very few published or known cases in Portugal.

The authors describe a clinical case of severe toxic hepatitis, haemolytic anaemia, encephalopathy, erosive gastroduodenitis and rhabdomyolysis, in an 84 year-old patient, admitted after attempted suicide by voluntary ingestion of nearly 120 g of copper sulphate. The complementary studies, treatment and evolution are reported.

The rarity of copper sulphate poisoning, and the scarce experience in using penicillamine in this situation, led us to report this case.

Key words: copper, toxic hepatitis, haemolytic anaemia, penicillamine.

Introdução

O cobre é um elemento essencial ao organismo humano. Embora presente em todos os tecidos, atinge concentrações mais elevadas no fígado, vias biliares, cérebro, osso, coração e rins.¹ Estima-se que no organismo de um adulto do sexo masculino exista um total de 50 a 120 mg de cobre.² A sua importância fisiológica reside em participar, como co-factor, na actividade enzimática, nomeadamente da citocromo oxidase, superóxido dismutase, histaminase, lisil-oxidase, tirosinase e dopamina- β -hidroxilase, intervindo numa série de funções vitais como o metabolismo do ferro, na síntese de melanina, no sistema nervoso

central, na síntese de elastina e colagénio e eliminação de radicais superóxido.¹

As necessidades dietéticas diárias para um adulto são de 1,5 a 3 mg. As principais fontes alimentares de cobre são os mariscos, cogumelos, cereais, frutos secos e legumes¹. O cobre é absorvido pela mucosa gástrica e do intestino delgado proximal e, em condições normais, 95% é transportado na corrente sanguínea ligado à ceruloplasmina e o restante à albumina.³ O metal é eliminado sobretudo pelas fezes, após excreção biliar, e em quantidades menores pela urina.⁴

Apesar de essencial à vida, o cobre também pode tornar-se tóxico. A ingestão de um grama de sulfato de cobre pode ser suficiente para se atingirem concentrações tóxicas¹. Estima-se que a dose letal de cobre num adulto não tratado é de 10-20g.¹ Embora infrequente em Portugal, estão descritos alguns casos de intoxicação por sulfato de cobre noutros países, nomeadamente em África, onde habitualmente é utilizado como emético pela medicina tradicional (*spiritual water*).^{1,5,6,7} Existem também casos de into-

*Médica do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

Recebido para publicação a 06.11.06

Aceite para publicação a 08.02.08

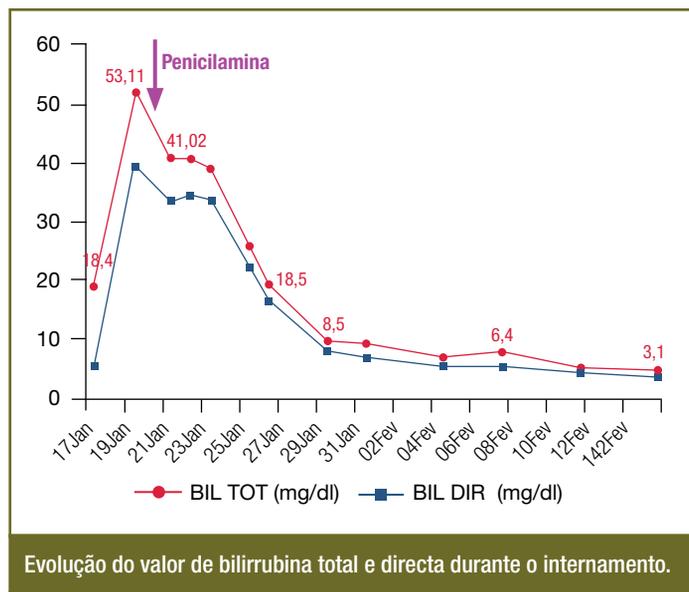


FIG. 1

xicação com intenção suicida,^{8,9} outros acidentais, em crianças,¹⁰ em doentes do foro mental¹¹ e, inclusive, associadas à exposição agrícola.¹²

Após ingestão, o sulfato de cobre é absorvido através da mucosa gástrica e a sua concentração sérica aumenta rapidamente, com ligação preferencial à albumina. Este complexo cobre-albumina representa o componente tóxico activo.¹³ Níveis elevados de cobre interagem com os grupos sulfidril^{1,14} dos enzimas, como a glucose-6-fosfatase e glutathione-reductase, que conferem protecção celular contra os radicais livres, provocando hemólise, necrose centrolobular hepática e necrose tubular aguda renal por efeito directo. A produção precoce de metalotioneína, proteína de baixo peso molecular rica em grupos de cisteína, pelo fígado e rim, confere alguma protecção celular contra os efeitos tóxicos do cobre.¹⁵

O sulfato de cobre é um irritante gástrico, provocando, se ingerido, alteração do paladar (sabor metálico), náuseas, vómitos, epigastralgia e, em casos mais graves, gastroenterite hemorrágica.¹⁶ O quadro pode ser complicado por anemia hemolítica e metemoglobinemia,^{9,11,17,18} disfunção hepática com icterícia,^{19,20} insuficiência renal por necrose tubular aguda,¹⁹ rabdomiólise,¹⁹ letargia, coma e hipotensão refractária.¹⁷

O tratamento inicial consiste na protecção da via aérea e no tratamento da hipotensão com colóides e dopamina, se necessário. A emese e a lavagem gástrica

devem ser seguidas pela administração de carvão activado e catárticos. Deve determinar-se os valores de hemograma completo, função hepática e renal de base, bem como colher uma amostra sanguínea para doseamento do cobre.¹⁷

A cirurgia pode ser necessária nos casos de hemorragia gastrointestinal²¹ e os agentes quelantes estão recomendados nos casos de intoxicação grave, embora sejam poucos os estudos farmacocinéticos existentes para conduzir a sua aplicação.¹ A penicilamina pode ser administrada nos doentes que toleram a via oral e que não apresentem alergia à penicilina, na dose de 1-1,5 g/dia.^{1,22} Nos casos de intolerância oral, podem ser utilizados o dimercaprol (BAL), por administração intramuscular e o edetato cálcico dissódico (EDTA), por via endovenosa.

Caso clínico

J. F. G., sexo masculino, 84 anos de idade, viúvo, reformado, natural e residente na Abrunheira. Foi admitido no Serviço de Urgência do Hospital Distrital da Figueira da Foz a 16/01/2001, após ingestão voluntária de 120 gramas de sulfato de cobre, diluídos em água. Após lavagem gástrica, administração de carvão activado e terapêutica de suporte, e atendendo ao risco de falência multiorgânica, foi transferido para o Centro Hospitalar de Coimbra. Foi reenviado no dia seguinte para o hospital da área de residência com agravamento do estado geral, para manutenção de terapêutica de suporte, tendo ficado internado no Serviço de Medicina.

Nos seus antecedentes pessoais há a referir uma depressão reactiva não tratada, com uma tentativa prévia de suicídio por enforcamento. Referia hábitos alcoólicos não quantificados e não tinha hábitos medicamentosos conhecidos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

À entrada no serviço, o doente apresentava-se consciente, orientado, pouco colaborante e negativo. Estava febril (38,5°), normotenso, com pele e mucosas ictéricas. Na auscultação pulmonar identificavam-se roncos generalizados e ralas subcrepitantes nas bases. A urina era da cor “vinho do Porto”.

Os exames complementares de diagnóstico, realizados inicialmente, revelaram hemoglobina 11g/dl (VGM 92 fl), leucócitos 27,1 G/l (fórmula normal), plaquetas 224 G/l, bilirrubina total 18,4 mg/dl, bilirrubina directa 4,9 mg/dl, aspartatoaminotransfe-

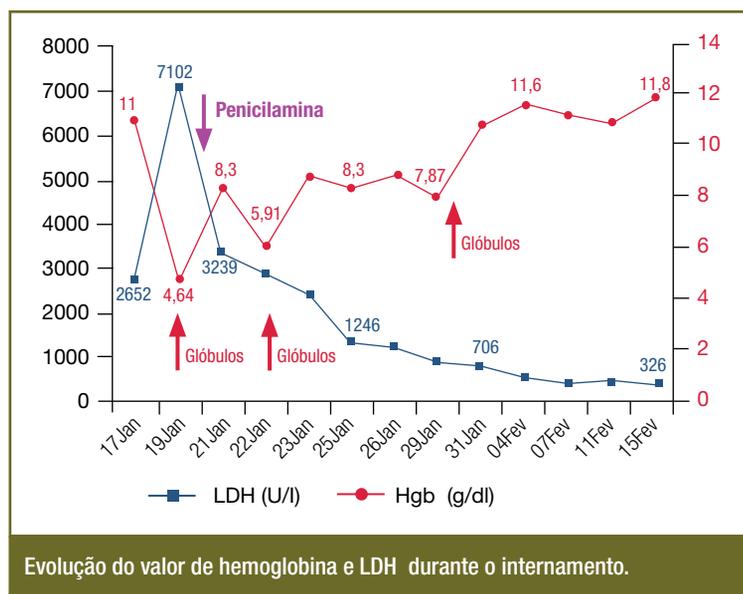


FIG. 2

rase (AST) 125 U/l, alaninoaminotransferase (ALT) 14,4 U/l, gama-glutamilttransferase (γ -GT) 11,4 U/l, desidrogenase láctica (LDH) 2652 U/l, creatinofosfoquinase (CPK) 444 U/l, proteína C reactiva (PCR) 241,4 mg/l, glicemia 111 mg/dl, azoto ureico (BUN) 54,1 mg/dl, creatinina 1,16 mg/dl, proteínas totais 6,55 mg/dl, albumina 3,61 mg/dl, ionograma com sódio 139 mEq/l e potássio 4,7 mEq/l. A coagulação mostrou-se tecnicamente impossível devido à hiperbilirrubinemia. A gasometria arterial apresentava um PaO₂ de 65 mmHg. O electrocardiograma mostrava um ritmo sinusal com extrasístolia supraventricular rara. A radiografia torácica revelava uma condensação heterogênea e de limites difusos na base pulmonar direita.

O doente iniciou tratamento com amoxicilina e ácido clavulânico, ranitidina, sucralfato e hidratação com soros.

No 3º dia de internamento o doente encontrava-se pouco reactivo a estímulos verbais e dolorosos e com icterícia cutânea-mucosa muito acentuada. Simultaneamente, houve um agravamento analítico com valores de bilirrubina total 53,1 mg/dl, directa 39,7 mg/dl, AST 239 U/l, ALT 67 U/l, LDH 7102 U/l, albumina sérica 2,54 mg/dl e potássio sérico 2,57 mEq/l. Verificou-se também hemólise grave com valores mínimos de hemoglobina de 4,6 g/dl e trombocitopenia de 37000 G/l. O doente foi submetido a clisteres de limpeza e retenção com neomicina, e

iniciou terapêutica substitutiva com concentrados de glóbulos vermelhos, plasma humano e cloreto de potássio.

Ao 4º dia de internamento introduziu-se, como medida *life-saving*, penicilamina 900 mg *id per os*.

Ao 5º dia de internamento o doente apresentava já melhoria clínica, apresentando-se consciente e reactivo a estímulos verbais. Laboratorialmente, verificava-se uma evolução favorável com valores de bilirrubina total 41,4 mg/dl, bilirrubina directa 34,6 mg/dl, AST 81 U/l, ALT 72 U/l e LDH 2786 U/l. Após reposição com 4 unidades de glóbulos vermelhos, a hemoglobina era de 8,8 g/dl (Fig. 1 e 2). A creatinina sérica mantinha-se normal. Nesta altura, foi efectuada colheita de sangue para doseamento de cobre sérico, e o resultado recebido posteriormente foi de 1,6 mg/l (normal: 0,7 – 1.4 mg/dl).

O doente efectuou ecografia abdominal, que apresentava hepatomegalia à custa do lobo esquerdo com contornos irregulares e parênquima homogêneo sugerindo a presença de hepatopatia crónica, veia porta de calibre aumentado, esplenomegalia homogênea e vesícula biliar com conteúdo litiásico. Realizou-se também endoscopia digestiva alta, que revelou gastrite e bulbite congestiva.

Durante o internamento, verificou-se, a partir do 10º dia, a instalação progressiva de uma insuficiência renal com diurese mantida, com valor máximo de creatinina sérica 2,5 mg/dl (Fig. 3). Ao 19º dia o doente apresentava queixas de tosse produtiva e toracalgia direita, pelo que realizou radiografia torácica, que exibia uma condensação lobar inferior direita com pequeno derrame pleural, e fez-se colheita de expectoração para exame bacteriológico que positivou para *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* metilicina-sensível, tendo iniciado terapêutica com ceftazidima, a que se adicionou alopurinol por apresentar uricemia de 677 mmol/l.

Atendendo à evolução favorável das provas hepáticas, a dose de penicilamina foi gradualmente reduzida a partir do 10º dia de internamento e foi suspensa ao 20º dia.

Ao 29º dia de internamento o doente teve alta com os seguintes diagnósticos: hepatite tóxica, anemia hemolítica, encefalopatia, gastroduodenite erosiva, rabdomiólise e hiperuricemia secundários a intoxi-

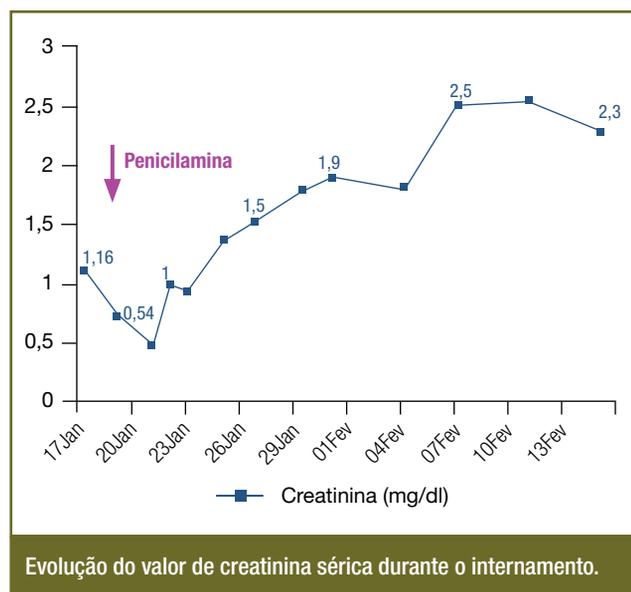


FIG. 3

cação por sulfato de cobre; Insuficiência renal ligeira secundária a toxicidade pelo cobre e penicilamina; pneumonia a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível; síndrome depressiva major; hepatopatia alcoólica crónica; etilismo crónico; litíase biliar.

Foi referenciado para consulta de Medicina no Hospital Distrital da Figueira da Foz, onde é seguido com regularidade, medicado com pantoprazol 40 mg id, alopurinol 300 mg id, furosemida 40 mg id, lactulose 15 ml id e hidratação oral reforçada. Foi também referenciado para Consulta de Psiquiatria do CHC, tendo sido medicado com amisulpride 50 mg id e fluoxetina 20 mg id.

Verificou-se, em ambulatório, a total normalização dos parâmetros de função hepática e renal, bem como dos valores de hemograma. Do ponto de vista psiquiátrico, o doente encontra-se estabilizado, para o que terá contribuído positivamente a alteração do ambiente familiar.

Discussão

Este caso, único no Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz e, seguramente, raro em Portugal, dado que até à altura apenas se conhece uma publicação de um caso semelhante no nosso país, revelou-se singular também pela sua complexidade e evolução. Apesar de, inicialmente, o doente ter sido recebido com indicação apenas para terapêutica de

suporte, o agravamento clínico e o prognóstico muito reservado obrigou à decisão de introduzir um agente quelante, como medida “life-saving”, pese embora a nossa inexperiência na sua utilização nas intoxicações por cobre. Deste modo, a administração da penicilamina foi apenas monitorizada pela resposta clínica, evolução laboratorial das provas hepáticas e vigilância dos eventuais efeitos secundários a nível hematológico e renal.

A intoxicação por sulfato de cobre gerou, neste caso, um quadro florido, com múltiplas complicações. Salienta-se a hepatite tóxica com icterícia colestática, com valores de bilirrubina muito elevados, para a qual terão contribuído, decerto, a presença concomitante de grave anemia hemolítica e provável hepatopatia alcoólica prévia. A insuficiência renal aguda que, no entanto, não se revelou preocupante, terá muito provavelmente etiologia multifactorial, secundária não só ao efeito directo do cobre no túbulo renal, mas também à rabdomiólise, hiperuricemia e à toxicidade da penicilamina.

Para o tratamento da pneumonia a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, optou-se pela monoterapia com a ceftazidima, dada não só a sensibilidade revelada “in vitro”, mas também a insuficiência renal aguda e a hepatopatia em evolução.

Este caso clínico demonstra e ensina que, mesmo em casos em que parece não haver qualquer possibilidade de recuperação, valerá a pena tentar empenhadamente o seu tratamento, por vezes com terapêuticas ainda pouco conhecidas, salvando-se vidas e valorizando a Medicina e seus protagonistas. ■

Bibliografia

1. Donald G Barceloux, Copper, Clinical toxicology 1999; 37(2): 217-230.
2. Meret S, Henkin RI. Simultaneous direct estimation by atomic absorption spectrophotometry of copper and zinc in serum, urine, and cerebrospinal fluid, Clin Chem 1971 ;17(5):369-373.
3. Cousins RJ, Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmina, Physiol Rev 1985;65(2):238-309.
4. Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history, Semin Liver Dis 1996;16(1):83-95.
5. Stein RS, Jenkins D, Korn ME. Death after use of cupric sulfate as emetic, JAMA 1976;235(8):801.
6. Lamont DL, Duflou JA. Copper sulphate. Not a harmless chemical, Am J Forensic Med Pathol 1988 ;9(3):226-227.
7. Sontz E, Schwiager J. The “green water” syndrome: copper-induced hemolysis and subsequent acute renal failure as consequence of religious ritual, Am J Med 1995; 98:311-315.
8. Kurisaki E, Kuroda Y, Sato M. Copper-binding protein in acute copper

- poisoning. *Forensic Sci Int* 1988 ;38(1-2):3-11.
9. Yang CC, Wu MI, Deng JF. Prolonged hemolysis and methemoglobinemia following organic copper fungicide ingestion, *Vet Human Toxicol* 2004; 46(6):321-323.
10. Gulliver JM. A fatal copper sulfate poisoning. *J Anal Toxicol* 1991;15(6):341-342.
11. Faure A, Mathon L, Poupelin JC, Allaouchiche B, Chassard D. Acute cupric sulfate intoxication: pathophysiology and therapy about a case report, *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22(6):557-559.
12. Delgado IF, Paumgarten FJ. Pesticide use and poisoning among farmers from the county of Paty do Alferes, Rio de Janeiro, Brazil, *Cad Saude Publica* 2004;20(1):180-186.
13. Cartwright GE, Wintrobe MM. Copper metabolism in normal subjects, *Am J Clin Nutr* 1964;14:224-232.
14. Walsh FM, Crosson FJ, Bayley M, McReynolds J, Pearson BJ. Acute copper intoxication. Pathophysiology and therapy with a case report, *Am J Dis Child* 1977;131(2):149-151.
15. Kurisaki E, Kuroda Y, Sato M. Copper-binding protein in acute copper poisoning, *Forensic Sci Int* 1988;38(1-2):3-11.
16. Chuttani HK, Gupta PS, Gulati S, Gupta DN. Acute copper sulfate poisoning, *Am J Med* 1965;39(5):849-854.
17. Schwartz E, Schmidt E. Refractory shock secondary to copper sulfate ingestion, *Ann Emerg Med* 1986;15(8):952-954.
18. Patel KC, Kulkarni BS, Acharya VN. Acute renal failure and methaemoglobinemia due to copper sulphate poisoning, *J Postgrad Med* 1976;22(4):180-184.
19. Takeda T, Yukioka T, Shimazaki S. Cupric sulfate intoxication with rhabdomyolysis, treated with chelating agents and blood purification, *Intern Med* 2000;39(3):253-255.
20. Jantsch W, Kulig K, Rumack BH. Massive copper sulfate ingestion resulting in hepatotoxicity, *J Toxicol Clin Toxicol* 1984-85;22(6):585-588.
21. Isolauri J, Markkula H, Auvinen O. Copper sulfate corrosion and necrosis of the esophagus and stomach. Case report., *Acta Chir Scand* 1986; 152:701-702.
22. Klaassen CD. Heavy metals and heavy-metal antagonists, Ch. 66, In Hardman JG, Limbird LE eds, *The pharmacological basis of therapeutics*, 9/e, New York, Goodman & Gilman's 1996:1649-1671.