

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INTOXICAÇÃO POR DIETILENOGLICOL.

AUTORES

**ABDALLA, Matheus Rodovalho;
BERNARDI, Marlon Ranieli;
CARVALHO, Danilo Nardini;
FOSS, Gustavo Vendramini.**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

EL HASSAM, Soraia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A intoxicação por dietilenoglicol (DEG) pode ocorrer de diversas formas, entretanto as mais relatadas foram através da ingestão (recreativa ou intencional) e uso tópico. Apesar da menor absorção através da pele, ambas as formas após ultrapassarem um limiar mínimo, específico para cada modo de intoxicação, cursam com o mesmo conjunto de sinais e sintomas. Sabe-se que essas intoxicações por DEG não são comuns, no entanto a maioria dos relatos citam que empresas farmacêuticas utilizaram esse composto, mais barato, ao invés de glicóis e glicerina, que são considerados não tóxicos. Além dessa utilização, recentemente houve um caso com uma cervejaria brasileira que utilizou esse composto químico na sua produção, gerando grande taxa de mortalidade, assim como no caso das indústrias farmacológicas. Apesar do mecanismo patológico não ser totalmente elucidado os principais sintomas incluem falência renal, acidose metabólica, e alterações neurológicas. Apesar de existirem vários estudos que busquem elucidar a fisiopatologia, conhecer os aspectos clínicos da síndrome é, sem dúvida, a melhor forma para diagnosticar e tratar precocemente. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é descrever a apresentação clínica da intoxicação por DEG a partir de uma revisão bibliográfica.

PALAVRAS - CHAVE

Intoxicação por dietilenoglicol, padrão trifásico, álcool tóxico.

ABSTRACT

Intoxication by diethylene glycol (DEG) can occur in several ways, however the most reported were through ingestion (recreational or intentional) and topical use. Despite the lower absorption through the skin, both forms, after surpassing a minimum threshold, specific for each mode of intoxication, present the same set of signs and symptoms. It is known that these DEG intoxications are not common, however most reports mention that pharmaceutical companies used this cheaper compound instead of glycols and glycerin, which are considered non-toxic. In addition to this use, there was recently a case with a Brazilian brewery that used this chemical compound in its production, generating a high mortality rate, as in the case of pharmaceutical industries. Although the pathological mechanism is not fully elucidated, the main symptoms include renal failure, metabolic acidosis, and neurological alterations. Although there are several studies that seek to elucidate the pathophysiology, knowing the clinical aspects of the syndrome is, without a doubt, the best way to diagnose and treat it early. Thus, the aim of this paper is to describe the clinical presentation of DEG poisoning from a literature review.

KEY WORD

Diethylene glycol poisoning, three-phase standard, toxic alcohol.

1.INTRODUÇÃO

Evidências clínicas da intoxicação por DEG, apesar de não serem corriqueiras, foram primariamente descritas na década de 30 nos Estados Unidos e desde então casos similares aconteceram em outras partes do mundo, sendo as mais recentes, Panama (2006), Nigéria (2008).

O DEG é uma substancia incolor, inodora e com um sabor adocicado formada por duas moléculas de etilenoglicol em associação a uma ligação por éter, ou seja, um composto formado por álcool que ao organismo pode ser toxico. Ademais, é uma substancia usada em diversos produtos industriais como preparações anticongelantes, decapantes de papel de parede, produtos químicos de automóveis além de ser usado como adulterante ilegal em destilados de etanol e medicamentos.

Essa substancia em vivo é metabolizada no fígado e ao invés de formar o etilenoglicol, forma sua substancia toxico-metabólica se divide em outras duas, o ácido 2-hidroxietoxiacético (2-HEAA) e ácido diglicólico (DGA)(Hoyte, C et al. 2012), o qual é extremamente toxico, além de que sua meia-vida plasmática ainda é desconhecida ao organismo humano, principalmente naqueles pacientes com insuficiência renal, o que implica em graves complicações pelo fato da substancia ainda permanecer como fator agressor afetando diversos sistemas do nosso organismo.

Tem sido associado a casos acidentais (Wittschieber, D et al. 2019), suicidas e diversas intoxicações em massa, como é o caso da cervejaria Backer (2019), localizada em Belo Horizonte, deixando algumas vítimas fatais e outras com complicações renais e neurológicas. Porém, a maior serie de casos de intoxicação com complicações neurológicas ocorreu no Panamá (2006)(Sosa, N et al. 2014). Apesar do primeiro relato ter sido descrito há muito tempo atrás não se sabe ao certo o mecanismo fisiopatológico dessa intoxicação, no entanto, os seus sinais sintomas já são bem definidos e divididos em um padrão trifásico.

A demora na detecção dos sintomas primários leva à um atraso no diagnóstico e implementação do tratamento, acarretando assim uma piora significativa, e muitas vezes irreversível, do quadro. Isso porque a evolução dessa intoxicação é muito abrupta, gerando rapidamente um quadro de insuficiência renal que, por sua vez, pode cursar com necessidade de dialise e com posterior acometimento neurológico, o qual é o último e pior estágio da doença (Sosa, N. et al. 2014). Sendo assim os objetivos do tratamento dessa síndrome se baseiam na capacidade do diagnóstico das alterações ocorridas na primeira fase, e instauração imediata do antídoto e procedimento mais correto.

2.DISSCUSSÃO

As intoxicações nos dias atuais são tema de grandes debates, principalmente quando isso envolve no âmbito medico, medidas de reconhecimento e tratamento imediato para salvar a vida dos pacientes. Através desse artigo será descrito uma intoxicação que, apesar de não ser muito corriqueira em nosso meio, pode ser fatal aos pacientes que entram em contato com a substancia, sendo associada há uma grande morbimortalidade devido aos seus efeitos tóxicos ao organismo.

O curso clinico da intoxicação por DEG segue uma previsível trifásica (Wittschieber, D et al. 2019), ou seja, se apresenta em diferentes formas acometendo diversos sistemas do nosso organismo. Esse padrão trifásico da síndrome nos auxilia na identificação frente a um paciente e nos da segurança a partir de dados clínicos e laboratoriais das medidas mais efetivas a serem feitas, a fim de evitar possíveis sequelas e morbidades aos pacientes.

Esse padrão trifásico é dividido em 3 fases, na qual a primeira fase pode começar a manifestar seus sintomas logo

após a ingestão ou até mesmo com um intervalo de até 48 horas. Essa primeira fase é a mais branda que, por sua vez, pode passar despercebida por se apresentar de maneira inespecífica em sua grande monta, essa é a fase de acometimento gastrointestinal, a qual cursa como sintomas como náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia ocasional (Wittschieber, D et al. 2019).

A segunda fase, por sua vez, tem um acometimento renal que pode ser desde um caso brando ou até mesmo uma lesão renal aguda que pode ser fator de risco para predispor uma lesão renal crônica, isso se deve principalmente a sua toxicidade. Ademais, os diferentes mecanismos de lesão ainda não são muito bem elucidados, o que sugere que pode ocorrer de diversas maneiras, ou seja, pode ser metabolizado em outros locais do organismo, além do fígado, conferindo mais um aspecto obscuro que a síndrome pode ocasionar e dificultar o diagnóstico clínico.

Durante a fase de acometimento renal, a depender da lesão, os pacientes se apresentam com acidose metabólica com ânion gap aumentado, ou seja, isso denota a presença de um ácido novo no organismo, o qual é produto do metabolismo do DEG que, por sua vez, é extremamente tóxico às células tubulares renais levando posteriormente a um quadro de insuficiência renal oligúrica, o que é explicado pela diminuição da diurese, associado muitas das vezes a uma urina mais concentrada, escurecida (Imam, Y. et al. 2014). Além do mais, pode apresentar-se também com dor em região dos flancos direito ou esquerdo, a depender do rim mais acometido.

E em associação a todos esses fatores de agressão renal se tem uma elevação abrupta nos níveis de creatinina, denotando falência renal. Muitas vezes, o dano pode ser tão expressivo ao ponto que os pacientes em sua maioria necessitam de terapia dialítica, seja ela a hemodiálise (HD) ou a diálise peritoneal (Morelle, J. et al. 2010).

Sabe-se que essas fases tendem a se sobrepor a depender da quantidade ingerida ou exposta a substância, ou seja, a evolução da primeira fase para as fases posteriores varia de acordo com quantidade, apesar dessa questão, não ter sido muito bem explicada. O desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda grave com posterior necessidade de diálise parece ser fator preditor para a progressão do dano neurológico, o que denota possíveis sequelas renais e também neurológicas associadas.

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos não serem tão bem elucidados, a nefrotoxicidade começa a ser compreendida principalmente associada aos metabolitos do DEG, produto o qual é excretado pelo rim. Os principais metabolitos conhecidos na literatura são o Ácido Hidro-hidroacético (2-HEAA) e o Ácido diglicólico (DGA) (Hoyte, C. et al. 2012), esse último por sua vez é reabsorvido pelo túbulo contorcido proximal.

O Túbulo Contorcido Proximal em sua grande função é responsável por absorver diversas moléculas como bicarbonato, glicose, aminoácidos entre outros. A partir de uma lesão direta nesse túbulo pode se prejudicar a absorção dos mesmos, levando a um quadro de Necrose Tubular Aguda (NTA), o que leva o paciente a apresentar acidose metabólica com ânion GAP aumentado por uma descompensação renal (Imam, Y. et al. 2014). Além do mais, nos mais diversos estudos sobre a intoxicação por DEG os resultados da histopatologia demonstraram e confirmaram a presença de NTA, ou por lesão direta da substância ou indireta pelos seus metabolitos causando possível lesão.

Por fim, o atraso neurológico progressivo consiste nas alterações mais graves, o que definem a fase final da intoxicação, contribuindo para o fechamento do padrão trifásico. A terceira e última fase consiste no acometimento neurológico e isso se deve justamente ao fato que medidas implementadas em fases anteriores, como diálise, aumentam a sobrevivência dos pacientes e com essa sobrevivência alguns costumam apresentar padrões de lesão neurológica caracterizada por encefalopatias e múltiplas neuropatias cranianas e periféricas (Imam, Y. et al. 2014). Essas neuropatias podem se apresentar de 5-20 dias após a ingestão ou se sobrepor até mesmo em fases anteriores.

Os sinais e sintomas neurológicos consistem em alterações agudas como paralisia facial, encefalopatia, convulsões, neurite optica, além de tetraparesia, podendo chegar ao estado de coma. Ademais o acometimento neurológico tem um padrão progressivo, no qual a paralisia do nervo facial foi um achado neurológico predominante, no qual mais de 80 % dos pacientes descritos em literatura ao final do tratamento apresentavam diplegia facial.

O padrão de fraqueza foi associado a manifestações como o início de lesão renal aguda, se apresentando como sinais inespecíficos que, por sua vez, foi seguido de fraqueza de extremidades consistente com neuropatia periférica. Alguns casos descritos, a fraqueza facial, precedeu o início da fraqueza em membros progredindo para quadros de instabilidade neurológica e posterior morte. A fraqueza facial bilateral é uma característica relativamente incomum, embora, pode ser observado em casos de neuroborreliose, sarcoidose e doença do HIV. Portanto, fraqueza ou paralisia resultam em quadriplegia com associação a lesão renal que em suma e sem outras causas obvias deve se levar em consideração a intoxicação por DEG.

Os metabólitos do DEG através de coletas de Liquor Cefalo-raquitidiano (LCR), em suas amostras foram detectados em grande quantidade, o que pode ter associação com os sinais e sintomas de neurotoxicidade. No entanto, os mecanismos pelos quais ocorre essa neurotoxicidade ainda permanecem desconhecidos, ou seja, existem algumas teorias que podem explicar mas não foram bem elucidadas ao ponto de vista micro e macroscópico.

Alguns casos em literatura descrevem alterações histopatológicas as quais sugerem um padrão desmielinizante de poliradiculoneuropatia, principalmente na ausência de desmielinização do sistema nervoso central. Já em outros casos se discutem uma neuropatia sensorio-motora com predomínio axonal e a partir de estudos eletroneurodiagnostico, os resultados indicados falam a favor da ausência de resposta motora e sensorial, ou seja, há diminuição da resposta motora e sensorial o que nos faz firmar hipóteses em detrimento de neuropatias axonais. Dentre alterações observadas foram descritas a perda da bainha de mielina da cauda equina e raízes nervosas motoras e sensoriais, o que pode refletir um progressivo dano neurológico secundário a intoxicação por DEG.

Os pacientes relatados em literatura sobreviventes a intoxicação associada com neuropatia induzida por DEG tem um prognóstico muito variável, existem relatos onde a eventual lesão neuronal é tão extensa a ponto de deixar sequelas irreversíveis. No entanto, o acompanhamento feito com os pacientes ao longo do tempo demonstrou uma melhora significativa nos padrões neurológicos, principalmente naqueles que se submeteram a tratamentos de recuperação, como fisioterapia motora, sensorial e respiratória.

Algumas análises, feitas a partir de amostras do fluido cérebro espinal demonstraram elevadas concentrações de proteínas (Imam, Y. et al. 2014), mas sem pleiocitose, um quadro o qual pode ser bem comum em casos de Síndrome de Guillian-Barre, uma poliradiculoneuropatia inflamatória com manifestações e padrões desmielinizantes. Em sua forma, a Sd de Guillian-Barre tem diversas formas de manifestação e dessas diversas apresentações clínicas uma delas pode simular um quadro semelhante a intoxicação por DEG. A combinação aguda entre os sinais e sintomas da intoxicação e Guillian-Barre se entrelaçam em diversos aspectos podendo uma ser diagnóstico diferencial da outra (Imam, Y. et al. 2014).

3.CONCLUSÃO

Consequentemente, diante de um quadro de intoxicação por DEG no âmbito da emergência médica, necessita-se de uma intervenção rápida, afim de evitar sequelas renais e neurológicas, as quais geram grandes morbidade aos pacientes, como, por exemplo, necessitar de diálise ou mesmo fisioterapia motora para recuperar funções

neurológicas. Seu diagnóstico se dá, exclusivamente através da investigação clínica somado a exames laboratoriais, como, gasometria, função renal e eletrólitos. O perfil clínico-epidemiológico, traçado através de uma anamnese e um exame físico bem elucidado, também podem servir de ferramenta e contribuir na avaliação, uma vez que os sinais e sintomas da intoxicação por DEG são inespecíficos em fase inicial. Assim, compreender os processos fisiopatológicos subjacentes pela intoxicação, sem dúvida, atribui maior eficiência à abordagem no tratamento e reduz os riscos de sequelas e danos irreversíveis.

4.REFERÊNCIAS

- Hoyte, C. O., & Leikin, J. B. (2012). **Management of diethylene glycol ingestion.** *Clinical Toxicology*, 50(6), 525–527. doi:10.3109/15563650.2012.696199
- Imam, Y. Z. B., Kamran, S., Karim, H., Elalamy, O., Sokrab, T., Osman, Y., & Deleu, D. (2014). **Neurological Manifestation of Recreational Fatal and Near-Fatal Diethylene Glycol Poisonings.** *Medicine*, 93(10), e62. doi:10.1097/md.0000000000000062
- Morelle, J., Kanaan, N., & Hantson, P. (2010). **The Case | Cranial nerve palsy and acute renal failure after a “special drink.”** *Kidney International*, 77(6), 559–560. doi:10.1038/ki.2009.514
- Sosa, N. R., Rodriguez, G. M., Schier, J. G., & Sejvar, J. J. (2014). **Clinical, Laboratory, Diagnostic, and Histopathologic Features of Diethylene Glycol Poisoning—Panama, 2006.** *Annals of Emergency Medicine*, 64(1), 38–47. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.12.011
- Wittschieber, D., Heuberger, K., Schulz, R., Köhler, H., & Varchmin-Schultheiß, K. (2019). **Fatal poisoning with diethylene glycol in an unusual setting.** *Forensic Science, Medicine and Pathology*. doi:10.1007/s12024-019-00123-4