

Intoxicação por organofosforados

A propósito de 14 casos da Unidade de Cuidados Médicos Especiais

Organophosphate poisoning

A report of 14 cases in a Special Medical Care Unit

José F. Júnior* , M. Eugénia Alves** , A. Sousa Guerreiro***

Resumo

A pretexto de um estudo retrospectivo da casuística da Unidade de Cuidados Médicos Especiais (UCME) em 5 anos (1990 - 1995), os autores efectuam uma breve revisão teórica sobre a farmacocinética, clínica, diagnóstico, abordagem terapêutica e prognóstico das intoxicações por organofosforados.

Palavras chave: organofosforado, intoxicação

Abstract

Following a retrospective study of the five year casuistic (1990 - 1995) of the Special Medical Care Unit, the authors reviewed the pharmacokinetics, clinical medical practice, diagnosis, therapeutic support and prognosis of organophosphate poisoning.

Key words: organophosphate, poisoning

Introdução

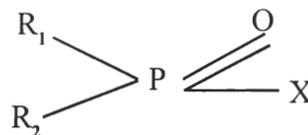
A produção mundial de pesticidas agrícolas está em franca expansão, verificando-se um número crescente de casos de intoxicações por esses produtos, nomeadamente no nosso país.

As intoxicações por pesticidas são causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo. As estimativas indicam mais de três milhões de pessoas afectadas e com cerca de 220.000 mortes por ano¹. A taxa de mortalidade por organofosforados ronda os 20%², mobilizando durante várias semanas, no tratamento dos seus sintomas e

complicações, médicos e enfermeiros treinados em cuidados intensivos.

Farmacocinética

Os organofosforados têm uma estrutura química originária do ácido fosfórico.



(grupo alifático aromático heterocíclico)

Fórmula Geral (Schrader, 1952)

Os insecticidas organofosforados são produtos altamente lipossolúveis. Os menos voláteis e correntemente utilizados como insecticidas agrícolas (paratião, malatião) são de um modo geral aspergidos como aerossóis ou na forma de pó constituído por um composto organo-adsorvido e um material finamente particulado e inerte; em consequência os compostos são rapidamente absorvidos por quase todas as vias, nomeadamente a pele, mucosas, pulmões e via gastrointestinal³.

Os organofosforados inactivam a acetilcolinesterase, uma proteína molecular presente nas sinapses colinérgicas. Este enzima é responsável pela hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético, sendo uma molécula de acetilcolinesterase capaz de hidrolisar 10⁵ a 10⁶ moléculas de acetilcolina por minuto⁴. A acetilcolina é uma substância transmissora em várias sinapses do sistema nervoso autónomo, transmitindo os impulsos nervosos numa velocidade surpreendente de 1 a 2 milisegundos⁵. Os organofosforados, inibindo irreversivelmente a acetilcolinesterase, causam a acumulação de acetilcolina nas sinapses muscarínicas e nicotínicas.

A eliminação destes tóxicos dá-se através de metabolismo hepático. Os metabolitos oxidativos (paroxone e maloxone) são activos, tornando-se inactivos pela hidrólise subsequente. A maioria dos organofosforados é excretada como produtos de hidrólise na urina⁶.

A OMS agrupou os pesticidas organofosforados em 3 tipos, de acordo com a taxa de dose letal (DL50) desses produtos, relacionando-os com a gravidade dos seus efeitos tóxicos⁷ (Quadro 1).

Clínica

Para além dos numerosos casos de intoxicação accidental decorrente do manuseamento de organofosforados como insecticida agrícola, estes tóxicos são utilizados frequentemente com intuito suicida. A intoxicação devida a acidente laboral ocorre, na maioria dos casos, por absorção cutânea ou respiratória, enquanto a ingestão oral é mais comum no envenenamento intencional.

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
 ** Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna
 *** Professor Associado de Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa
 Serviço Universitário de Medicina Interna e Gastroenterologia do Hospital de Pulido Valente, Lisboa
 Recebido para publicação a 19.12.97

O quadro clínico manifesta-se precocemente após a absorção sistémica, iniciando-se mais rapidamente após inalação de vapores (30 min a 1 h), com um tempo de latência maior quando a absorção é feita através do tubo digestivo (1 h), ou por contacto cutâneo (2 a 3 h); a sintomatologia atinge o seu auge 5 a 8 horas após o contacto e dependerá da via de absorção e da quantidade de produto ingerida. A duração dos efeitos é determinada pelas propriedades do composto, a sua lipossolubilidade, a estabilidade da ligação acetilcolinesterase-organofosforado e o envelhecimento do enzima fosforilado.

A clínica observada deve-se, como atrás referimos, a um aumento de acetilcolina nas sinapses do sistema nervoso autónomo, sistema nervoso central, glândulas exócrinas e placa motora neuro-muscular.

Sintomatologia muscarínica

Aparelho respiratório: broncoconstrição, hipersecreção brônquica, tosse, cianose, edema pulmonar.

Aparelho cardiovascular: bradicardia, hipotensão, prolongamento de QT

Aparelho urinário: polaquiúria, incontinência urinária

Aparelho digestivo: cólicas abdominais, náuseas, vômitos, diarreia, tenesmo, incontinência fecal, anorexia

Olhos: miose, por vezes anisocoria, diminuição da acuidade visual.

Glândulas: aumento da sudação, lacrimejo e salivação.

Sintomatologia nicotínica

Músculo estriado: fasciculações, câibras, hipotonia

Gânglios simpáticos: palidez, taquicardia, hipertensão arterial.

(As primeiras contracções são geralmente dos músculos da língua e oculares, depois generalizadas, com convulsões, seguidas de paralisia flácida. As fasciculações são principalmente dos músculos subcutâneos peitorais, dos ombros e dos braços. Em alguns casos graves pode surgir paralisia dos músculos estriados, incluindo o diafragma, e músculos da parede torácica, ocorrendo morte por hipoventilação. A estimulação do sistema nervoso simpático pode manifestar-se também por hiperglicémia e diminuição da motricidade gastrointestinal).

Sintomatologia a nível do sistema nervoso central (S.N.C.)

Labilidade emocional, depressão, ataxia, apatia, cefaleias, ansiedade, astenia, coma com reflexos abolidos, alterações do EEG que podem persistir por 3 semanas, respiração de Cheyne-Stokes, convulsões e depressão dos centros respiratório e circulatório.

Manifestações não colinérgicas

Arritmias cardíacas, neuropatia periférica, toxicidade pulmonar

Diagnóstico

A confirmação diagnóstica é baseada na evidência clínica (doente com hipersecreções brônquicas e salivares, bra-

dicardia, miose, fasciculações, com ou sem convulsões, com cheiro característico) e na redução da actividade da colinesterase no plasma e nos eritrócitos abaixo de 50% do normal, podendo em alguns casos atingir os 0%. Os sintomas aparecem quando 70% da acetilcolinesterase foi inibida.

Os níveis de colinesterase deverão ser determinados em qualquer doente em coma de causa desconhecida. A colinesterase plasmática normaliza-se ao fim de 35 dias; a subida da colinesterase eritrocitária está relacionada com a vida média dos eritrócitos (90 a 120 dias).

Abordagem terapêutica

I - É fundamental prevenir a morte ou anoxia cerebral devido a insuficiência respiratória aguda.

Doente consciente: aspiração de secreções e administração de oxigénio(O₂)

Doente em coma: intubação oro-traqueal, aspiração de secreções e ventilação assistida

II - Descontaminação.

Doente consciente: induzir o vômito e lavagem gástrica assim que possível, administrar carvão activado e purgante salino e lavagem corporal

Doente em coma: lavagem gástrica após intubação traqueal, administrar carvão activado e purgante salino e lavagem corporal

III - Atropina e oximas

Atropina. É fundamental uma pré-oxigenação com 100% de O₂ antes de iniciar a terapêutica, pois a atropina pode, em presença de hipoxemia, induzir arritmias ventriculares graves. A atropina neutraliza a acetilcolina, porém não exerce acção sobre a lesão bioquímica (inibição das colinesterases) e não tem qualquer efeito sobre a sintomatologia nicotínica.

É eficaz sobre os efeitos muscarínicos, corrigindo o estado de hipersecreção brônquica e salivar, a broncoconstrição e a miose, actuando igualmente a nível do SNC.

Nas intoxicações graves administram-se bólus de 2 a 4 mg de atropina por via endovenosa, que se poderão repetir cada 5 min até à atropinização do doente (midríase, pele seca e ruborizada, taquicardia e ausência de secreções). Dispondo de mecanismos de infusão endovenosa contínua administra-se uma perfusão de 25 mg/h até à atropinização; a partir daqui a dose é reduzida até à mínima necessária para controlo da broncorreia e broncospasmo. O tempo de administração de atropina é variável, podendo prolongar-se por várias semanas. A interrupção repentina de atropina pode ocasionar edema agudo do pulmão e falência respiratória irreversível.

Oximas. Os organofosforados formam uma ligação covalente com o pólo esterásico da colinesterase, ligação praticamente irreversível. As oximas são capazes de libertar o enzima, bombardeando o fósforo ligado à colinesterase; como a ligação oxima-fosforado é mais estável que o enzima fosforilado, liberta-se assim a colinesterase.

Esta reactivação é conseguida quando a oxima é dada mais precocemente, sendo improvável quando a absorção do tóxico ultrapassou as 36 a 48 horas.

Procede-se à administração quando o doente está atropinizado. A oxima mais difundida é a obidoxima, cuja dose inicial é de 5 mg/kg diluída em 100 cc de soro glicosado, seguindo-se uma infusão contínua de 0,5 mg/kg/h até à resolução dos sinais nicotínicos. A outra oxima existente em Portugal é a pralidoxima, de que se administra 1 a 2 g e.v. cada 4 a 6 h. A obidoxima é mais activa mas potencialmente mais tóxica que a pralidoxima, devendo ser monitorizados os enzimas hepáticos e as bilirrubinas; a sua administração rápida pode provocar edema da glote. As oximas têm baixa penetração hematoencefálica.

IV - Terapêutica sintomática

As benzodiazepinas estão recomendadas no controlo das convulsões e agitação. São contraindicados os seguintes medicamentos: morfina, petidina, succinilcolina, fenotiazinas, coramina, reserpina, aminofilina. Também se deve evitar a dieta com substâncias gordas e álcool⁸.

Complicações

A morte após uma única exposição aguda pode ocorrer dentro de 5 minutos a 24 horas, dependendo da dose, da via de administração e do agente. A principal causa de morte é a insuficiência respiratória. A pneumonia de aspiração é frequente, podendo evoluir para sépsis.

As arritmias constituem a segunda causa de morte. Sempre que o intervalo QT, frequentemente alargado nestas intoxicações, exceder metade do intervalo RR deverá ponderar-se a colocação de um pacemaker temporário. Um trabalho publicado em Junho de 1995 pelo departamento de Medicina Interna do Hospital de Taiwan⁹, demonstrou que as taxas de mortalidade e de insuficiência respiratória, assim como a frequência de contracções ventriculares prematuras foi maior no grupo de doentes que apresentavam à partida prolongamento do intervalo QT. Arritmia também frequente nestas situações é a Torsade de Pointes¹⁰.

A insuficiência renal aguda não oligúrica ocorre em cerca de 13% dos casos graves sob tratamento¹¹. É prudente evitar situações de hipovolemia e tratar precocemente a mioglobinúria.

O uso de obidoxima obriga a um controlo apertado dos enzimas hepáticos e da amilase, dada a frequente toxicidade daquela droga para esses órgãos.

As manifestações do SNC são flutuantes; o défice motor periférico é usualmente assimétrico e variável e não tem valor prognóstico no período inicial da doença. Podem ocorrer opsoclonus¹². A psicose de regressão é uma complicação frequente após a resolução da crise colinérgica, sendo agravada pelos efeitos colaterais da atropina e pela situação de internamento em UCI de per si.

Evolução e prognóstico

As primeiras 4 a 6 horas são as mais críticas na intoxica-

ção aguda. O prognóstico vai depender: da quantidade, toxicidade e via de absorção do organofosforado; do tempo de ingestão até aos primeiros socorros; do episódio de vômito imediato após a ingestão do produto; da ocorrência de paragem cardio-respiratória, sua duração e tempo de reanimação; da transferência do doente para uma UCI onde lhe possam ser facultados apoio ventilatório, hemodinâmico, nutricional e vigilância laboratorial, com intervencionismo adequado nas intercorrências tais como sépsis, discrasias hemorrágicas, falência multi-órgão, entre outras.

Casuística da UCME

Estudámos retrospectivamente 14 casos internados na UCME com o diagnóstico de intoxicação por organofosforados, entre os anos de 1990 e 1995; não foram incluídos neste estudo aqueles casos que, embora suspeitos de intoxicação por organofosforados, apresentaram sempre doseamentos de colinesterases inferiores a 3000 UI/l.

Com este diagnóstico e colinesterases < 3000 UI/l nas primeiras 24 horas detectámos 9 homens e 5 mulheres, com idades compreendidas entre os 18 e os 84 anos (média: 41,6 anos); 71% habitavam em zonas rurais (Quadro 1)

Quadro 1

Nº de casos: 14	
Homens	9
Mulheres	5
Tempo médio de internamento	18,5 dias
Ventilados	13 - 92,85%
Óbitos	6 - 42,8%

As colinesterases plasmáticas foram doseadas nas primeiras 24 horas (Fig. 1) e seriadamente até à cura clínica, mediante a técnica de Otte (os valores de referência estão compreendidos entre 3000 e 10000 UI/l)

Relativamente aos agentes causadores da intoxicação, o paratião aparece em primeiro lugar (Fig. 2)

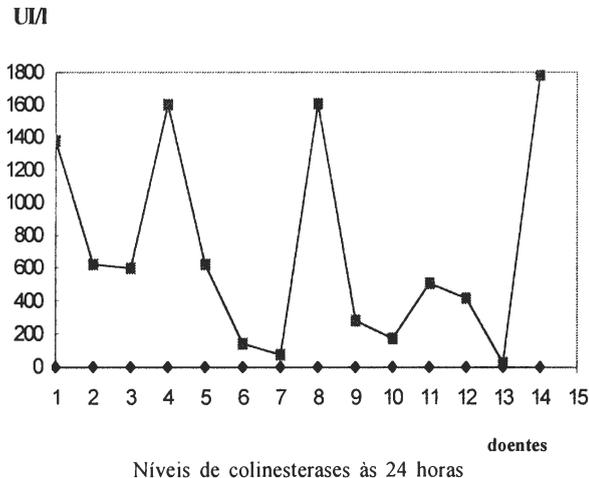
Descrevem-se em seguida os sintomas mais frequentes (Quadro 2).

Em todos os casos foi administrada obidoxima durante 3 a 5 dias, atropina durante 5 dias a 3 semanas em doses que oscilaram entre 0,5 a 25 mg/h, e alimentação parentérica. Foram ventilados 13 dos 14 doentes, quer por aparecimento de complicações, nomeadamente pneumonias de aspiração ou nosocomiais e sépsis, quer por efeito directo do tóxico. Com menos frequência surgiu como complicação a insuficiência hepática.

Discussão e conclusões

A mortalidade verificada na UCME (42,8%) é francamente superior à referida em outras Unidades (cerca de 20%). No entanto a comparação é difícil, uma vez que a situação

Fig 1



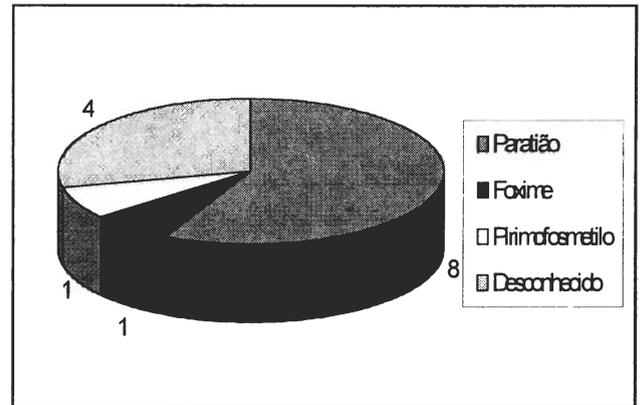
Níveis de colinesterases às 24 horas

clínica dos doentes quando da admissão é heterogênea. É de salientar que na UCME cinco dos seis doentes falecidos apresentavam à partida um prognóstico muito reservado, não tanto pelos seus antecedentes pessoais (um com doença pulmonar crónica obstrutiva e insuficiência

Quadro 2

Sintomas muscarínicos	Sintomas nicotínicos	Sintomas SNC
Vómitos - 90%	HTA - 50%	Confusão - 90%
Hipersecreção - 90%	Taquicardia - 2%	Excitação - 80%
Miose - 80%	Paralisias - 50%	Coma - 55%
Sialorreia - 50%	Fasciculações - 42,8%	
Hipersudorese - 40%	Hipertermia - 10%	
Bradycardia - 60%		
Broncoconstrição - 5%		

Fig 2



Agentes causadores da intoxicação (14 doentes)

cardíaca congestiva, e outro com doença hepática crónica etanólica), mas principalmente pelo tempo decorrido entre a ingestão do tóxico e os primeiros socorros (>1 h. em cinco dos seis doentes falecidos) e a gravidade clínica da intoxicação (três dos doentes que vieram a falecer foram encontrados em paragem cardio-respiratória, verificando-se posteriormente em dois deles morte cerebral).

Apesar do progresso da terapêutica das intoxicações por organofosforados nos últimos 12 anos, a esperança de vida dos intoxicados continuará a depender primariamente de eficazes medidas legislativas que promovam, senão a proibição de venda livre destes produtos, pelo menos a sua vigilância rigorosa, assim como a sensibilização/educação dos utentes destes produtos para os primeiros socorros e transporte urgente dos intoxicados para unidades de saúde.

Bibliografia

- Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1991;338:223-227.
- Camacho JA, Diaz GA, Riquez MD, Jurado LB, Jimenez JM, Quesada JL. Poisoning by organophosphates and paraquat: a propos 14 cases. *Rev Clin Esp* 1995;195(9):623-636.
- Taylor P. Pharmacology of anticholinesterase drugs. In: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9 th. 1995;73-95.
- Taitelman U. Organophosphate Poisoning. In: Hall J, Schmidt G, Wood L. *Diagnosis Management of Critical Illness. Principles of Critical Care* 1992;184:2176-2183.
- Schmidt R. Synapse. In: Schmidt R. *Grundriss der Neurophysiologie* 7 th. 1986; 81 - 116.
- Lovejoy JRF, Linden C. Acute Poison and Drug Overdosage. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* Ed 13 th. 1994; 395: 2457.
- Pimentel J. Intoxicações agudas por pesticidas organofosforados. In: *Intoxicações agudas* 1990;71-76.
- Seixas V, Borges A. Intoxicações por organofosforados. *Instituto Nac Emerg Med* 1986; ano II, nº 6;19-24.
- Jang SW, Lin JL, Chuang FR. Electrocardiographic findings of organophosphate intoxication in emergency department as predictors of prognosis: a retrospective analysis. *Chang - Keng - I - Hsueh* 1995;18(2):120-125.
- Haddad L. Acute Poisoning. In: *Bennett and Plum. Cecil Textbook of Medicine* Ed. 20 th. 1996;(67)72:509.
- Abend Y, Goland S, Evron E, Sthoeger ZM, Geltner D. Acute Renal Failure complicating organophosphate intoxication. *Ren Fail* 1994;16(3):415-417.
- Pullicino P, Aquilina J. Opsoclonus in Organophosphate Poisoning. *Arch Neurol* 1989;46:704.