

Efeito Neurotóxico da Intoxicação por Organofosforados: Relato de Um Caso *Neurotoxic Effect in Organophosphate Poisoning: A Case Report*

Gonçalo Silva¹, José Júlio Nóbrega¹, Susana Gordon Chaves¹, Elisabete Rodrigues², Teresa Carolina Aguiar²

Resumo

As intoxicações por pesticidas organofosforados são uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A sua gravidade depende da dose, da via de administração e do tipo de organofosforado utilizado. Pode necessitar de tratamento em ambiente de cuidados intensivos. Os efeitos da intoxicação aguda por organofosforados podem manifestar-se em 3 diferentes fases: Crise colinérgica aguda, síndrome intermédio e polineuropatia tardia induzida pelos organofosforados. Este artigo relata o caso de um doente jovem, com uma intoxicação aguda grave por ingestão voluntária de uma quantidade não determinada de clorpirifos (ciclone® 48 EC), em que se verificou a ocorrência de raras complicações neurológicas em sucessão.

Palavras-chave: Compostos Organofosforados/toxicidade; Doenças do Sistema Nervoso/induzidas quimicamente; Intoxicação por Organofosforados; Síndrome Anticolinérgica; Síndromes Neurotóxicas

Introdução

Os organofosforados são insecticidas agrícolas altamente tóxicos que inactivam a enzima acetilcolinesterase presente nas sinapses colinérgicas, responsável pela hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético. Esta inactivação irreversível provoca a acumulação de acetilcolina nas sinapses muscarínicas e nicotínicas.¹

O quadro clínico manifesta-se precocemente após a absorção sistémica, iniciando-se mais rapidamente após inalação de vapores (30 min a 1 hora), com um tempo de latência maior quando a absorção é feita através do tubo digestivo (1 hora), ou por contacto cutâneo (2 a 3 horas); 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.

Os efeitos da intoxicação aguda por organofosforados podem manifestar-se em 3 diferentes fases, nomeadamente, crise colinérgica aguda (CCA), síndrome intermédio (SI) e polineuropatia tardia induzida pelos organofosforados (PNTIOF).^{2,5} A CCA desenvolve-se alguns minutos a algumas horas após a exposição e afecta os receptores muscarínicos e nicotínicos. Manifestações típicas incluem, entre outras, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, incontinência urinária, miose, sialorreia, broncorreia, bradicardia, hipotensão, fasciculações, plegias, convulsões, coma e falência

Abstract

Organophosphate pesticide poisoning is a major cause of morbidity and mortality all over the world. Its severity is dose dependent and related to the mode of exposure and type of organophosphate compound. It can, as a consequence, require treatment in an intensive care environment. The toxic effects of organophosphate poisoning may present three distinct phases: intermediate syndrome (IS), acute cholinergic crisis (ACC) and organophosphate-induced delayed neuropathy (OPIDN). This article reports the case of a young patient, who suffered of severe poisoning caused by the voluntary ingestion of chlorpyrifos (ciclone® 48 EC), in which rare neurological complications occurred in succession.

Keywords: Anticholinergic Syndrome; Nervous System Diseases/chemically induced; Neurotoxicity Syndromes; Organophosphate Poisoning

respiratória. Sem um tratamento precoce e apropriado a morte pode ocorrer em poucas horas. A sintomatologia muscarínica pode reaparecer por fenómenos de recirculação do tóxico.⁶

O efeito neurotóxico tardio dos organofosforados é designado como polineuropatia tardia induzida pelos organofosforados (PNTIOF) e ocorre cerca de 2 a 4 semanas após a exposição a organofosforados, com ou sem quadro prévio de intoxicação aguda. As manifestações clínicas mais precoces são parestesias e dor na região gemelar.⁷ A fraqueza surge inicialmente nos músculos distais da perna (pé pendente), seguido pelos músculos pequenos das mãos (mão em garra) e mais tarde estende-se proximalmente envolvendo os músculos do tronco. Verifica-se ausência dos reflexos osteotendinosos. A ataxia da marcha é desproporcional à perda motora e sensorial. Não há envolvimento do sistema nervoso autónomo nem dos pares craneanos.⁷ As manifestações clínicas do atingimento dos cordões posteriores e da via corticoespinhal tornam-se aparentes apenas quando ocorre melhoria da neuropatia periférica. Os casos de neuropatia ligeira apresentam bom prognóstico enquanto que os doentes com neuropatia grave geralmente não recuperam os défices.⁷

A paralisia muscular que surge no período compreendido entre a CCA e a PNTIOF foi inicialmente designada por Wadia *et al* em

1. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

2. Serviço de Neurologia, Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

1974 como paralisia tipo II.⁸ Mais tarde, em 1987, Senanayake e Karalliedde,² alteram esta designação para SI. Esta síndrome geralmente desenvolve-se após a CCA mas pode também sobrepor-se à fase colinérgica.

Surge cerca de 24 a 96 horas após a ingestão do organofosforado e caracteriza-se inicialmente por fraqueza dos músculos flexores do pescoço seguida por fraqueza dos músculos faciais, respiratórios e dos membros. A fase de recuperação surge primeiro com melhoria das parésias dos pares cranianos, seguida pelos músculos respiratórios e finalmente pelos músculos dos membros.^{9,10} Geralmente ocorre diminuição dos reflexos osteotendinosos.¹⁰ Verificou-se em todos os doentes que desenvolveram SI, uma redução acentuada dos níveis de colinesterase sérica,¹⁰ e uma evolução para falência respiratória necessitando de ventilação mecânica invasiva.¹⁰

A confirmação diagnóstica da intoxicação por organofosforados é baseada na evidência clínica (sintomatologia muscarínica e/ou nicotínica, 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.¹ Os níveis de colinesterase deverão ser determinados em qualquer doente em coma de causa desconhecida.¹

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.

Caso Clínico

Jovem de 26 anos, género masculino, a 16/12/2011 foi encontrado por um familiar, caído em casa, consciente, algumas horas após a ingestão voluntária de uma quantidade desconhecida de clorpirifos (ciclone® 48 EC). Foi pedido auxílio e a equipa de emergência pré hospitalar dirigiu-se de imediato ao local. À chegada, o doente apresentava-se diaforético, em GCS 15, pupilas mióticas não reactivas, com múltiplas fasciculações e sinais de dificuldade respiratória com broncorreia. Foi submetido a entubação orotraqueal, ventilação mecânica invasiva, iniciou terapêutica com atropina e foi transferido para o Serviço de Urgência Hospitalar. À chegada, mantinha pupilas mióticas e múltiplas fasciculações. Analiticamente realçava-se diminuição do valor das colinesterases (242 UI/L – valor de referência 4900-11900 UI/L) sem outras alterações relevantes. Após atropinização realizou terapêutica com obidoxima na dose de 1g/dia. No 3º dia de internamento foi suspensa a sedação e, cerca de 24 horas depois, o doente não apresentava sinais colinérgicos, encontrando-se reactivo a estímulos verbais com mobilização dos quatro membros preservada. Ao 6º dia de internamento instalou-se quadro de tetraplegia hipotónica e arreflexica. O doente comunicava com movimentos oculares e com pestanejar (quadro “*locked-in like*”). Realizou estudo electroneuromiográfico (ENMG) que revelou: “Potenciais motores com amplitudes diminuídas, mais nos membros inferiores. Potenciais sensitivos com amplitude normal. Velocidades de condução normais. Detecção com agulha do tibial anterior direito e primeiro interósseo dorsal direito sem actividade em repouso. Ausência de actividade voluntária. Conclusão: Polineuropatia axonal aguda”.

Durante os primeiros 12 dias de internamento o doente manteve necessidade de doses altas de atropina e níveis de colinesterase persistentemente diminuídos (<200 UI/L) – (Tabela 1). Verificou-se um desmame ventilatório difícil, por fraqueza muscular, com necessidade de realização de traqueotomia no 11º dia de internamento. O doente foi colocado em ventilação espontânea 96 horas depois. Ao 20º dia teve novo agravamento clínico com manifestações colinérgicas, foi iniciada atropinização e houve necessidade de reiniciar ventilação mecânica invasiva. Nesta data apresentou crise tónica-clónica generalizada. Manteve manifestações colinérgicas e necessidade de ventilação mecânica durante mais 4 dias.

Ao 29º dia o doente apresentou dores em toda a extensão dos membros inferiores que aliviavam com a mobilização. Estava consciente e orientado, sem alterações da linguagem ou da articulação da palavra, com pares cranianos normais. Tinha tetraparésia de predomínio crural e distal: força muscular G3+ (proximal) e G3- (distal) nos membros superiores e G1 (proximal) e G0 (distal) nos membros inferiores. Reflexos miotáticos simétricos (++) (excepto estilo radial esquerdo +) estando os aquilianos abolidos. Sentido posicional com erros constantes nos *halluxes*. Sensibilidade algica preservada, disestesias nos pés.

Nesta fase realizou a 2ª ENMG que revela polineuropatia motora axonal de predomínio nos membros inferiores, subaguda, severa.

No 44º dia de internamento o doente apresentava força muscular (FM) grau (G) 0-1 nos membros inferiores e recuperação da FM dos membros superiores para G 4-.

Actualmente apresenta função normal dos membros superiores e mantém incapacidade para a marcha sem apoio.

Discussão

Os organofosforados são os pesticidas mais utilizados com intuito suicida em Portugal apresentando uma elevada taxa de mortalidade associada e representando uma causa frequente de admissão em Cuidados Intensivos.⁶

Nem todos os organofosforados estão associados ao desenvolvimento de SI. O clorpirifos é um organofosforado pertencente ao grupo dos altamente tóxicos (DL 50 < 50 mg),⁶ não é dos mais utilizados em Portugal,⁶ e faz parte dos organofosforados com potencial para originar SI.⁹ No nosso caso foi ingerida uma quantidade indeterminada de clorpirifos e o doente iniciou pouco tempo depois manifestações de CCA grave com falência respiratória e necessidade de ventilação invasiva. Até ao 24º dia de internamento a sintomatologia muscarínica reapareceu em diversos episódios, o que se explica pelos fenómenos de recirculação do tóxico.⁶ Os valores de colinesterases plasmáticas mantiveram-se, embora com flutuações, diminuídos até ao 30º dia de internamento.

Aceita-se, em média, que são necessárias duas a quatro semanas para que o organismo recupere as colinesterases sanguíneas.⁶

Uma diminuição do valor das colinesterases plasmáticas superior a 80% do valor de referência, está associada a uma maior gravidade e ao aparecimento de sintomas neuromusculares.¹²

No 6º dia de internamento o doente manifesta um quadro “*locked-in like*” caracterizado por tetraplegia hipotónica arreflexica e ausência de respostas motoras dependentes dos nervos bulbares, estando a oculomotricidade e a abertura e encerramento dos olhos preservada. Foi realizado ENMG que foi compatível com polineuropatia axonal aguda.

Tabela 1: Evolução temporal do valor das colinesterases plasmáticas e neurológica

Dias	Colinesterases (U/L)	Dose de Atropina (mg/24h)	Evolução
1	242	98	Sinais colinérgicos com necessidades de VMI
2	152	45	Sinais colinérgicos
3	128	16	Sinais colinérgicos
4	134	14	Ausência de sinais colinérgicos, reactivo e estímulos verbais, mobilização dos quatro membros
5	174	6	Sobreponível
6	165	6	Tetraplegia hipotónica arreflexica
7	156	6	
8	137	6	
9	109	6	
10	128	6	
11	143	6	Sobreponível
12	140	6	
13	103	4	
14	146	4	
15	165	2	Ventilação espontânea
16	162	2	
17	143	0	Sobreponível
18	103	0	
19	149	0	
20	177	10	Agravamento com sinais colinérgicos e necessidade de ventilação mecânica. Crise tónico-clónico generalizada
21	72	6	
22	162	6	Sem sinais colinérgicos
23	152	4	
24	189	4	Sem sinais colinérgicos, ventilação espontânea
25	165	2	
26	134	2	Sem sinais colinérgicos, ventilação espontânea, reabilitação muscular progressiva
27	112	0	
28	248	0	
29	194	0	Membros superiores - FM G3+ proximal, G3- distal; Membros inferiores - FM G1 proximal, GO distal
30	210	0	
31	330	0	
32	356	0	
33	511	0	
34	566	0	
35	575	0	
36		0	Reabilitação muscular progressiva
37		0	
38		0	
39		0	
40		0	
41		0	
42		0	
43		0	Membros superiores - FM G4 proximal, G4- distal; Membros inferiores - FM G1 proximal, GO distal
44	1895	0	

Foi colocada a hipótese diagnóstica de polineuropatia induzida por organofosforados. Nos casos descritos na literatura o início deste tipo de neuropatia é mais tardio (2 a 4 semanas após intoxicação) e de carácter mais progressivo.⁷ Neste caso, a hipótese de existência prévia de SI também pode ser colocada. Como dados a favor destacam-se a dificuldade no desmame ventilatório por fraqueza dos músculos respiratórios, o atingimento de alguns pares cranianos e o facto desta sintomatologia ter ocorrido na primeira semana após a intoxicação. Apesar da inexistência de relatos semelhantes na literatura, este quadro “locked-in like” poderia ser interpretado como uma fase de sobreposição de sintomatologia característica de SI, numa fase de resolução, com o início precoce da fase de polineuropatia induzida por organofosforados.

No 29º dia de internamento o doente iniciou queixas de dor intensa nos membros inferiores. No exame neurológico destacava-se recuperação dos pares cranianos, e tetraparésia de predomínio crural e distal, com abolição de aquilianos. O 2º ENMG, realizado nesta fase, foi compatível com polineuropatia motora axonal de predomínio nos membros inferiores, subaguda, severa, corroborando assim o diagnóstico de polineuropatia tardia induzida por organofosforados.

O doente actualmente apresenta recuperação total da força muscular nos membros superiores mantendo ainda sequelas nos membros inferiores com capacidade de locomoção limitada, sendo a marcha possível apenas com apoio de canadianas. ■

5. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev.* 2005;24:37–49.
6. Carrington da Costa RB, Pimentel J, Rebelo A, Souto Gonçalves J, Janeiro da Costa J. Intoxicações por Compostos Organofosforados. *Acta Méd Port.* 1988; 4/5/6: 291-95.
7. Surjit S, Sharma N. Neurological Syndromes following organophosphate poisoning. *Neurology India* 2000;48: 308-13.
8. Wadia RS, Sadagopan C, Amin RS, Sardesai HV. Neurological manifestations of organophosphorous poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37:841 – 7.
9. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorous insecticides. An Intermediate Syndrome. *New Engl J Med.* 1987;316:761–63.
10. Arun M, Palimar V. Neurological manifestations in organophosphorous toxicity. *J Indian Acad Forensic Med.* 2008;30:29-31
11. Palimar V, Arun M, Mohankumar TS, Saralaya KM. Intermediate Syndrome in Organophosphorous Poisoning. *J Indian Acad Forensic Med.* 2005;27:28-30.
12. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 1993;21:1706–11.

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*Correspondência: Susan Gordon Chaves- susana.gchaves@gmail.com
Hospital Central do Funchal – Funchal - Portugal*

Recebido: 04-09-2015

Aceite: 11-11-2015

Referências

1. Júnior JF, Alves ME, Guerreiro AS. Intoxicação por organofosforados. A propósito de 14 casos da Unidade de Cuidados Médicos Especiais. *Med Interna.* 1999;6:88-91.
2. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *New Engl J Med.* 1987;316:761–3.
3. Eyer P. Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds: a review. *Hum Exp Toxicol.* 1995;14:857–64.
4. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30:321–9.