

GUIA DE INTOXICAÇÕES AGUDAS POR ORGANOFOSFORADOS (Malation)

1. Introdução

Em função da epidemia de dengue que ocorre este ano no município de Campinas, estamos tendo que utilizar inseticidas organofosforados (malathion) para desinsetização. O objetivo deste texto é ajudar na identificação e tratamento de possíveis casos de intoxicação. Todos os casos de suspeita de intoxicação devem ser notificados através do impresso próprio e informados imediatamente à **Vigilância Epidemiológica através das VISAs ou do BIP (Fone: (19) 7802-6900)**. Dúvidas quanto à condução clínica dos casos agudos podem ser esclarecidas junto ao **Centro de Controle de Intoxicações da UNICAMP** Fone: (19) 3521-7555. Casos leves deverão ser encaminhados para o ambulatório de toxicologia do HC Unicamp às terças e quintas-feiras às 13h00 (3º andar faixa preta) com encaminhamento aos cuidados de Dr. Ângelo Zanaga Trapé, não há necessidade de agendamento.

Este documento foi extraído de:

INTOXICAÇÕES EXÓGENAS AGUDAS POR CARBAMATOS, ORGANOFOSFORADOS,
COMPOSTOS BIPIRIDÍLICOS E PIRETRÓIDES
Coordenador Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas
CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO
PEDRO UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE <http://www.uff.br/ccin/>

2. Toxicocinética

Os organofosforados, dependendo de sua solubilidade nos tecidos, vão desenvolver mais prontamente ou tardiamente os sinais clínicos da intoxicação. Assim, por exemplo, por inalação de vapores do produto no ambiente os primeiros sintomas aparecem em poucos minutos, enquanto que pela ingestão oral ou exposição dérmica pode haver um aparecimento tardio dos sintomas. Se ocorrer uma exposição cutânea localizada, o efeito tende a se restringir a área exposta, sendo a reação exacerbada se houver lesão cutânea ou dermatite. Exemplo: sudorese intensa e miofasciculações localizadas no membro afetado; visão borrada e miose do olho exposto; ou sibilância e tosse no caso de exposição pulmonar de pequenas quantidades. A absorção prolongada e insidiosa destas substâncias OF pode determinar a agudização da resposta à doses baixas do produto.

No caso de carbamatos, a exposição dérmica torna-se crítica quando o organismo se encontra em temperatura ambiente elevada. Experimentalmente, quantidades apreciáveis de alguns carbamatos e seus metabólitos tem sido encontradas no leite de mães a eles expostas. Assim como, pode-se esperar a presença de resíduos de carbamatos em produtos comestíveis, quando estes forem aplicados como inseticidas em hortifrutigranjeiros. Os inseticidas organofosforados e carbamatos são absorvidos pelo organismo, pelas vias oral, respiratória e cutânea. A absorção por via oral ocorre nas intoxicações agudas acidentais, nas tentativas de suicídio, sendo, portanto, a principal via implicada nos casos atendidos nos serviços de emergência. A via dérmica contudo, é a via mais comum de intoxicações ocupacionais, seguida da via respiratória.

2.5 - Toxicidade e Mecanismo de Ação Tóxica

Os compostos organofosforados e carbamatos são inibidores da colinesterase, impedindo a inativação da acetilcolina, permitindo assim, a ação mais intensa e prolongada do mediador químico nas sinapses colinérgicas, a nível de membrana pós-sináptica. A acetilcolina é sintetizada no neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina. É inativada por hidrólise sob ação da acetilcolinesterase, com formação de colina e ácido acético que, por sua vez, são reutilizados para

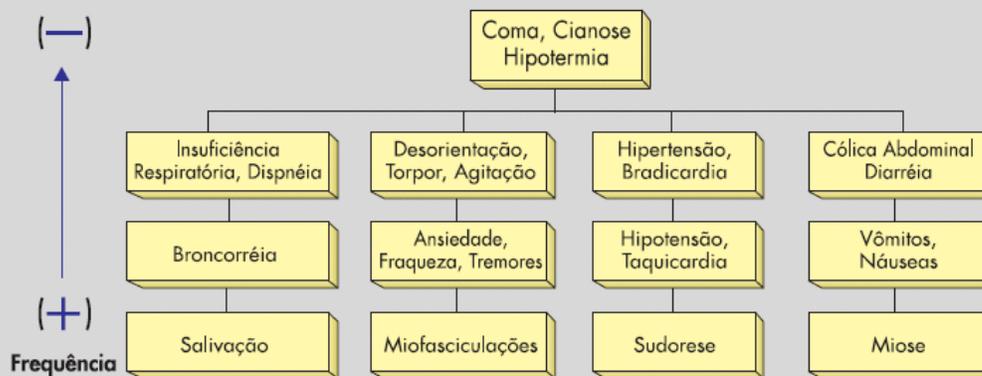
formação da acetilcolina. A acetilcolina é o mediador químico necessário para transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré ganglionares do SNA, todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e algumas fibras simpáticas pós-ganglionares. Ainda é o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e algumas sinapses interneurais do SNC. Para que haja a transmissão sináptica é necessário que a acetilcolina seja liberada na fenda sináptica e se ligue a um receptor pós-sináptico. Em seguida, a Ach disponível é hidrolizada pela acetilcolinesterase. Quando há a inibição da acetilcolinesterase, ocorre um acúmulo de acetilcolina na fenda, levando a uma hiperestimulação colinérgica.

2.6 - Manifestações Clínicas de Intoxicação Aguda

Quadro IV - Intoxicação por inibidores da colinesterase

Nível de Gravidade	Escala de Goldfrank (1994)	Escala de Eillenhorn (1997)
Sem sintomas	refere apenas exposição (oral, dérmica, inalatória)	refere apenas exposição (oral, dérmica, inalatória)
Leve	cefaléia, enjôo, náusea, miose, broncoespasmo leve, tosse, fraqueza, <u>dor abdominal sem diarreia</u>	cefaléia, sialorreia, enjôo, náusea, miose, broncoespasmo leve, tosse, fraqueza, dor abdominal, <u>vômitos, vertigem</u>
Moderada	tremor, lassidão, bradicardia, taquicardia, dispnéia estridor, hipoxemia, bradipnéia, confusão, agitação, ansiedade, letargia, salivação, micção, defecação, lacrimejamento	tremor, fasciculações, bradicardia, taquicardia, dispnéia, estridor, hipoxemia, bradipnéia, confusão, agitação, ansiedade, broncorreia, extrassístoles
Grave	Cianose, dispnéia grave, fraqueza, miofasciculações, coma, paralisia, convulsão, disfunção autonômica	Cianose, dispnéia grave, fraqueza, miofasciculações, coma, paralisia, convulsão, disfunção autonômica, arreflexia, edema pulmonar, arritmias

Quadro V - Sinais e Sintomas mais frequentes na admissão de pacientes intoxicados com organofosforados e carbamatos



Fonte: Caldas & Unes, 1998

A intoxicação por inibidores da colinesterase têm um quadro clínico característico de hiperestimulação colinérgica, conforme indicado no Quadro III na página ao lado. A maioria dos

carbamatos, em geral, não causam sintomatologia exuberante a nível de sistema nervoso central (SNC) entretanto, quando esses sinais estão presentes, são considerados sinais de gravidade (ver Quadro IV). A frequência com que esses sinais se apresentam na admissão pode ser observado no Quadro V.

Ainda com relação à intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase, ambos os grupos levam à hiperglicemia transitória até 05 vezes superior aos valores normais, sendo contudo **contra-indicado** o uso de Insulina. Há ainda relatos na literatura de pancreatite com todo o cortejo de manifestações abdominais, elevação da amilase sanguínea em valores três ou mais vezes superiores aos normais, e parotidite, ambas relacionadas à ingestão de organofosforados (ver item 1.1. B) e/ou carbamatos (ver item 1.1. A). Pode ainda ocorrer arritmias cardíacas (fibrilação atrial e ventricular) até 72 horas após a intoxicação.

Apesar da dificuldade em diferenciar o quadro colinérgico agudo, em relação à classe do agente etiológico, suspeita-se de intoxicação por organofosforado quando o paciente é oriundo de área rural, tem exposição ocupacional, ou quando apresenta sintomatologia importante de acometimento do SNC (convulsões), ou quando a atropinização é feita corretamente, sem melhora da sintomatologia muscarínica. Contudo, alguns carbamatos podem causar intoxicações graves, não diferenciadas clinicamente dos organofosforados, como é o caso do Aldicarb. No Quadro VI se apresentam algumas afecções que devem ser usadas para diagnóstico diferencial na intoxicação por OF e Carbamatos.

3. Exames Laboratoriais

3.1 - Gerais

Ao hemograma completo pode-se observar leucocitose ou leucopenia reversíveis. São descritas alterações na coagulação sanguínea (consumo de fator VII e aumento na agregação plaquetária). Em tais intoxicações pode haver hiperglicemia transitória. Os níveis de amilase e lipase podem estar 3 ou mais vezes acima do normal, representando, em alguns casos, pancreatite. Ver Quadro VIII.

3.2 - Específicos

Há uma boa correlação entre a inibição da colinesterase e a intoxicação aguda. A acetilcolinesterase eritocitária geralmente é um recurso mais específico e sensível do que a colinesterase plasmática, pois apresenta na maioria dos casos, correlação com a gravidade do quadro clínico. Isto se explica pela similaridade funcional que apresenta com a acetilcolinesterase que se encontra nas fendas sinápticas das placas mioneurais.

Contudo, a colinesterase plasmática em alguns casos é um bom indicador de exposição uma vez que compostos como Diclorvos, Malation e Diazinon (organofosforados) inibem primeiramente esta enzima, mas não tem boa correlação com o quadro clínico.

Tais exames específicos devem ser solicitados sempre que possível, porém, deve-se levar em consideração variações individuais e fisiológicas, podendo haver falsos positivos e negativos. Ver Quadro IX.

4. Tratamento

O tratamento das intoxicações agudas pode ser dividido em medidas gerais e medidas específicas.

4.1. Medidas Gerais

- manter a permeabilidade das vias aéreas;
- oxigenoterapia, se necessário;
- hidratação venosa;
- lavagem corporal exaustiva, em casos de contaminação dérmica;
- esvaziamento gástrico; (*)
- carvão ativado; (**)
- uso de catártico. (***)

(*) Lavagem Gástrica

- **recém nascido:** 500 ml de soro fisiológico (SF) a 0,9 %.
- **lactentes:** 2 a 3 litros de SF a 0,9 %.
- **pré-escolares:** 4 a 5 litros de SF a 0,9 %.
- **escolares:** 5 a 6 litros de SF a 0,9 %.
- **adultos:** 6 a 10 litros de SF a 0,9 %.

() Carvão Ativado (CA)**

Ministrar doses, diluídos em SF a 0,9 % de 4/4:00 h ou 6/6:00 h, via sonda naso-gástrica (SNG), mantendo a SNG aberta em sifonagem. Contra indicado em casos de ausência de peristalse.

(Ministrar até 4 doses)

crianças: 0,5 g de CA/kg corporal/dose - (diluído a 10 %, em SF a 0,9 %) - até 1 g/kg corporal

adultos: 25 g de CA/dose - (diluído a 10 % em SF a 0,9 %)

(*) Catártico**

Deve-se utilizá-lo 1:00 h após o carvão ativado (CA).

Sulfato de Sódio (sol. a 10 %):

crianças: 250 mg/kg corporal

adultos: 15 a 20 g da solução a 10 %

Sorbitol (sol. a 35 %):

crianças: 4 ml/kg corporal

adultos: 300 ml da solução a 35 %

4.2. Medidas Específicas

4.2.1. Atropinização

Atropina:

Apresentação: solução injetável de sulfato de atropina a 0,25 mg(1 ml); 0,50 mg(1 ml) e 1,0 mg(1 ml).

Posologia:

crianças: 0,015 a 0,050 mg/kg corporal/dose, de 10/10 min ou 15/15 min.

adultos: 1 a 2 mg/dose, de 10/10 min ou 15/15 min.

Após a estabilização do paciente, pode-se utilizar a infusão contínua na dose de 20 a 25 mg/kg corporal/hora em crianças e 1,0 mg/hora em adultos. Tal procedimento deve ser feito com cautela, uma vez que a dose deve ser reajustada de acordo com a melhora clínica.

A presença de taquicardia e hipertensão não contra-indicam a atropinização.

Crítérios para espaçamento das doses (30/30 min; 60/60 min; 2/2 horas): reversão do quadro e sinais de intoxicação atropínica (secura na boca, rubor facial, taquicardia, midriase, agitação psicomotora e alucinação).

A atropinização deve ser suspensa quando o paciente estiver assintomático após algum tempo, com espaçamento de pelo menos 2 horas, e nunca antes disso, pois pode haver efeito rebote e reaparecimento do quadro de intoxicação. Tal procedimento, entretanto, deve ser feito com cautela, uma vez que pode haver piora. Tal procedimento, entretanto, deve ser feito com cautela, uma vez que pode haver piora do quadro.

MANTER OBSERVAÇÃO POR 72 HORAS, COM MOTORIZAÇÃO CARDÍACA

4.2.2. Oximas (Contrathion). (não disponível nos P.A.s)

CONTRA-INDICADO nas intoxicações por CARBAMATOS. São antídotos verdadeiros, reativadores de colinesterase. Utilizadas nas intoxicações por OF. Atualmente alguns Centros utilizam somente em casos de intoxicação por Paration Etílico (em associação com a atropina). Deve ser iniciado precocemente (nas 24 horas iniciais) e pode ter seu uso prolongado por até 22 dias (Moritz, 1994).

Adultos: 200 mg EV, em 50 ml de SF a 0,9% de 6/6h; injeção EV em “bolus” de 30mg/Kg de peso corporal ou ainda 8-10 mg/Kg/h EV, até a plena recuperação do paciente (2-4 dias em geral).

Dose máxima: 2g/dia

Crianças: 4 a 5 mg / kg EV

Dose máxima: 30 mg / kg / dia

4.3 - Outros Procedimentos

- Tratamento sintomático nos casos onde a intoxicação não estiver excluída.
- Em caso de Convulsões: Diazepan
- Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos
- Contra-indicações:** Morfina, Barbitúricos, Reserpina, Fenotiazínicos; Aminofilina, Insulina
- Outros achados laboratoriais: os achados laboratoriais observados no Quadro XI abaixo tem valor diagnóstico relativo no tratamento da intoxicação.

Quadro XI - Outros achados laboratoriais

Parâmetros	Carbamatos	Organofosforados
Hematológicos	Leucocitose ou Leucopenia (Linfopenia)*	Leucocitose ou Leucopenia
Hepáticos	TGO e TGP (↑)	TGO, TGP e F.A (↑)
Pancreáticos	Glicemia, Amilase e Lipase (↑) (até 9x)**	Glicemia, Amilase e Lipase (↑) (até 9x)**
Gasometria, pH e eletrólitos	(+) a (++)/4+	(+++ /4+)
Urinálise	Variável	Mioglobinúria
Raios X de Tórax	Pneumônico e Hipotransparência	Pneumônico e Hipotransparência
ECG	Alterações Raras	Bloqueio AV, alterações dos segmentos, ST, T, QT do ECG e Assístolias
EMG	Alterações Raras	(↓) Sensação Vibro-Táctil, (↓) Amplitude

*Caldas & Unes, 1998; **Rosati, 1995

5 - Considerações Finais sobre as Síndromes Colinérgicas Agudas

- Perdura de 1 a 5 dias;
- No SNC, efeitos aparecem com 60-70% inibição da AChE;
- Baixas doses desenvolvem tolerância (adaptação funcional e regulação compensatória negativa (RC-) em receptores colinérgicos);
- Intoxicações leves assemelham-se a síndrome do edifício doente (sick building), à da sensibilidade química múltipla, à gripe e à doença de Lyme.
- Quadros graves, devido ao acúmulo de ACh nas sinapses (principalmente nicotínicas) podem provocar excitotoxicidade;
- Fasciculações persistentes tornam a placa mioneural mais vulnerável à necrose tecidual
- Seqüelas não bem estabelecidas, dependem da meia vida do agente e, no SNC, parecem proporcionais à reativação da AChE e da RC- de receptores dessensibilizados.

Atualizado em: 28 de março de 2010

CoViSa - Coordenadoria de Vigilância em Saúde de Campinas