

**INTOXICAÇÕES**

**EXÓGENAS**

**AGUDAS POR**

**CARBAMATOS, ORGANOFOSFORADOS,  
COMPOSTOS BIPYRIDÍLICOS  
E PIRETRÓIDES**

**INTOXICAÇÕES EXÓGENAS AGUDAS POR  
CARBAMATOS, ORGANOFOSFORADOS,  
COMPOSTOS BIPYRIDÍLICOS E PIRETRÓIDES**

**Coordenador  
Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas**

**Elaborado pelo:**

**Centro de Controle de Intoxicações de Niterói - RJ**

**Coordenador:** Dr. Luiz Querino de Araújo Caldas - Médico Doutor em Toxicologia, Professor da Faculdade de Medicina da UFF

**Subcoordenador:** Dra. Lília Ribeiro Guerra - Médica Pediatra - Especialista em Toxicologia

**Médicas:** Dra. Ana Claudia Lopes de Moraes - Especialista em M. do Trabalho  
Dra. Sandra Regina Alves Rocha - Especialista em M. do Trabalho

**Colaboradores:** Dr. Alfredo Fortes Unes - Médico Especialista em M. do Trabalho  
Dr. Aluisio Franklin de Araújo Caldas - Médico Veterinário  
Dr. Antonio Filipe Braga Fonseca - Médico Veterinário  
Dra. Isabelli de Oliveira Martins - Médica

**Versão 2000**

**CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO  
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**

Rua Marquês do Paraná, 303 - Centro - Niterói - RJ

Telefone: (021) 717-0521

(021) 717-0148

(021) 620-2828 R.218

email: ccilqac@vm.uff.br

<http://www.uff.br/ccin/>

# SUMÁRIO

## I - CARBAMATOS E ORGANOFOSFORADOS

<b>1 - Introdução</b> .....	<b>5</b>
1.1 - Carbamatos e Organofosforados disponíveis no mercado .....	6
1.2 - Toxicidade oral e ingestão diária aceitável (IDA) de alguns produtos à base de Carbamatos e Organofosforados.....	7
1.2 - Emprego .....	9
<b>2 - Toxicocinética</b> .....	<b>9</b>
2.1 - Absorção e Distribuição .....	9
2.1.1 - Organofosforados e Carbamatos .....	9
2.2 - Biotransformação .....	10
2.2.1 - Organofosforados .....	10
2.2.2 - Carbamatos .....	10
2.3 - Biotransformação .....	11
2.3.1 - Organofosforados .....	11
2.3.1.1 - Oxidações Bioquímicas .....	11
2.3.1.2 - Clivagem Hidrolítica.....	11
2.3.1.3 - Redução .....	11
2.3.2 - Carbamatos .....	11
2.3.2.1 - Hidrólise.....	11
2.3.2.2 - Hidroxilação do Grupamento Metil.....	11
2.3.2.3 - Hidroxilação do Anel Aromático.....	12
2.3.2.4 - N - Demetilação .....	12
2.3.2.5 - Conjugação com o UDPGA e PAPS.....	12
2.4 - Eliminação.....	12
2.4.1 - Organofosforados e Carbamatos .....	12

2.5 - Toxicidade e Mecanismo de Ação Tóxica .....	12
2.6 - Manifestações Clínicas .....	14
2.6.1 - Intoxicação Aguda .....	14
2.7 - Manifestações Tardias .....	17
2.7.1 - Síndrome Intermediária .....	17
2.7.2 - Neuropatia Tardia .....	18
<b>3 - Exames Laboratoriais .....</b>	<b>19</b>
3.1 - Gerais .....	19
3.2 - Específicos .....	19
<b>4 - Tratamento .....</b>	<b>21</b>
4.1 - Medidas Gerais .....	21
4.2 - Medidas Específicas .....	22
4.2.1 - Atropinização .....	22
4.2.2 - Oximas (Contrathion) .....	23
4.3 - Outros Procedimentos .....	23
<b>5 - Considerações Finais sobre as Síndromes Colinérgicas e Tardias .....</b>	<b>24</b>
5.1 - Intoxicação Agudas pelos AntiChE .....	24
5.2 - Efeitos Tardios (Subagudos) dos Carbamatos e OF .....	25
<b>II - COMPOSTOS BIPIRIDÍLICOS (PARAQUAT, DIQUAT, MOFAMAQUAT, ETC)</b>	
<b>1 - Introdução .....</b>	<b>27</b>
1.1 - Emprego .....	27
<b>2 - Toxicocinética .....</b>	<b>28</b>
2.1 - Absorção .....	28
2.2 - Distribuição .....	28
2.3 - Biotransformação .....	28
2.4 - Eliminação .....	28
<b>3 - Toxicidade e Mecanismo de Ação .....</b>	<b>28</b>
<b>4 - Manifestações Clínicas .....</b>	<b>29</b>
4.1 - Intoxicação Aguda .....	29
4.1.1 - Ações Locais .....	29
4.1.2 - Ações Sistêmicas .....	30

<b>5 - Exames Laboratoriais</b> .....	<b>30</b>
<b>6 - Tratamento</b> .....	<b>31</b>
6.1 - Medidas Gerais .....	31
6.1.1 - Descontaminação Pré-hospitalar de Alerta (Equipe de Saúde ou Leigo).....	32
6.1.2 - Descontaminação Hospitalar .....	33

### **III - PIRETRÓIDES**

<b>1 - Introdução</b> .....	<b>35</b>
<b>2 - Emprego</b> .....	<b>37</b>
<b>3 - Toxicidade</b> .....	<b>37</b>
<b>4 - Mecanismo de Ação</b> .....	<b>37</b>
<b>5 - Manifestações Clínicas</b> .....	<b>37</b>
<b>6 - Exames Laboratoriais</b> .....	<b>38</b>
<b>7 - Tratamento</b> .....	<b>38</b>
<b>8 - Prognóstico</b> .....	<b>38</b>

<b>IV - BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>39</b>
--------------------------------	-----------



# *I - CARBAMATOS E ORGANOFOSFORADOS*

## *1 - Introdução*

A intoxicação exógena aguda por inseticidas carbamatos e organofosforados tem sido um problema frequente nos serviços de emergência dos grandes hospitais, seja por ingestão acidental em crianças ou por tentativa de suicídio.

No Estado do Rio de Janeiro, principalmente no Grande Rio, há um importante problema de saúde pública relacionado a esses inseticidas, a utilização irregular de carbamatos e organofosforados como raticida (principalmente o carbamato Aldicarb, classificado como extremamente tóxico), e comercializado ilegalmente com os nomes de *Chumbinho* e *Japan*, entre outros. Tais intoxicações tem causado inúmeros óbitos no Rio de Janeiro. Algumas considerações históricas relevantes sobre esses compostos podem ser vistas no Quadro I.



## Quadro I - Considerações Históricas

- 1854 - TEPP (etilfosfato)
- 1903 - Inseticidas Organofosforados (OF)
- 1933 - Ésteres do Ácido Carbâmico (Fungicidas)
- 1937 - Compostos G - contendo **P** ou **CN** (Sarin,Soman)
- 1952 - Compostos V - contendo **S** (VX, VE)
- 1953 - Inseticidas Carbamatos (C)
- 1955 - Oximas na Intoxicação por OF
- 1964 - Uso clínico de Oximas
- 1986 - Restrição e/ou Proibição de OF e C (pela ONU)

### 1.1 - Carbamatos e Organofosforados disponíveis no mercado

#### *a) Carbamatos*

<b>Nome Genérico</b>	<b>Nome Comercial</b>
Aldicarb .....	Temik
Aminocarb .....	Metacil
Carbaril.....	Sevin
Carbofuran .....	Furadan
Landrin.....	Landrin
Metacalmato .....	Bux
Metiocarb .....	Mesurool
Mexacarbato .....	Zectran
Propoxur.....	Uden

#### *b) Organofosforados*

<b>Nome Genérico</b>	<b>Nome Comercial</b>
Acefato.....	Ortran, Orthene
Acetion .....	Acethion
Cianofos .....	Cyanox
Clortion.....	Chlorthion
Crufomato .....	Ruelene
Fenitrothion.....	Sumithion
Formotion.....	Aflix

Fostex .....	Phostex
Iodofenos.....	Alfacron
Malation .....	Cythion, Malatol
Menazon.....	Sayfos
Merfos .....	Folex
Metamidofos.....	Tamaron, Filitox, Monitor
Ronel.....	Ectoral
Temefós .....	Abate
Tetraclorvinfos .....	Gardona
Tiopirofosfato de Propila .....	---
Tribufon .....	Butonate
Triclorfon.....	Neguvon

## **1.2 - Toxicidade oral e ingestão diária aceitável (IDA) de alguns produtos à base de Carbamatos e Organofosforados**

### ***a) Carbamatos - $DL_{50}$ em ratos e (IDA) em mg/Kg/dia***

Aldicarb	0,93	(0,001)
Aminocarb	50	
Carbofuran	8	
Mecarban	36	
Carbaril	300	
Metiocarb	100	
Propoxur	95	
Fenotiocarb	1150	
Metomil	9940	(0,012)

### ***b) Organofosforados - $DL_{50}$ em ratos e (IDA) em mg/Kg/dia***

Azinfós	16	(0,005)
Demeton	2,5	(0,0003)
Leptofós	50	(suspensa)
Paration-M	14	(0,02)
Diclorvós	56	(0,004)
Metamidofós	30	(0,004)
Diazinon	300	(0,002)

Fenitrothion	503	(0,005)
Acefato	945	(0,03)
Malation	2100	(0,02)

***c) Organofosforados cuja DL<sub>50</sub> em ratos é menor que 20 mg/Kg de peso corporal***

<b>Nome Genérico</b>	<b>Nome Comercial</b>
Amiton .....	Citram
Carbofenotion .....	Trithion
Ciantoato.....	Tartan
Coroxon .....	Coroxon
Dialifor .....	Torak
Dimefox.....	Terra-System
Dioxation.....	Delnav
Disulfoton .....	Disyston
EPN.....	EPN
Etil Azinfos .....	Gusathion-A
Etion.....	Nialate
Fenamifos .....	Nemacur
Fensulfotion.....	Dasanit
Fonofos.....	Dyfonate
Forato .....	Thimet
Fosfamidon.....	Dimecron
Fosfolan .....	Cyolate
Menvinfos.....	Phosfrin
Metil oxidemeton .....	Metasystox-R
Metil-Azinfos .....	Gusathion
Oxidissulfoton .....	Disyston-S
Paration metílico .....	Folidol
Protoato.....	Fostion
Sulfotep .....	Bladafum
Tionazin .....	Nemafos

## 1.2 - Emprego

Tais produtos são utilizados como medicamentos e inseticidas fitossanitários, nematicidas, larvicidas e acaricidas sistêmicos ou como zoossanitários, no campo ou no lar, conforme pode ser observado no Quadro II abaixo, sendo responsáveis por intoxicações humanas e em animais domésticos.

O Aldicarb, puro ou misturado com outros carbamatos e/ou organofosforados vem sendo comercializado ilegalmente como raticida, com o nome vulgar de **CHUMBINHO**. O produto ilícito, por vezes, contém ainda materiais espúrios, como pólvora, semente (alpiste), raticidas cumarínicos, areia, entre outros.

### ***Quadro II - Utilização dos Organofosforados e Carbamatos***

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Medicina</li><li>• <i>Miastenia Gravis</i></li><li>• Doença de Alzheimer</li><li>• Retenção Urinária</li><li>• Descurarização</li><li>• Esquistossomose</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Agricultura</li><li>• Inseticidas</li><li>• Nematicidas</li><li>• Herbicidas</li><li>• Guerra Química</li></ul> |
|---|---|

## 2. Toxicocinética

### 2.1 - Absorção e Distribuição

#### ***2.1.1. Organofosforados e Carbamatos***

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.

## **2.2 - Biotransformação**

### ***2.2.1. Organofosforados***

Após absorvidos, os organofosforados e seus produtos de biotransformação são rapidamente distribuídos por todos os tecidos. Os compostos mais lipofílicos podem alcançar concentrações significativas no tecido nervoso, e/ou outros tecidos ricos em lipídios.

As reações de biotransformação de OF em mamíferos ocorrem de maneira acelerada incrementando a detoxificação desses compostos e, no caso dos tiofosforados (P=S), o tempo necessário para sua bioativação, sem a qual abole-se ou reduz-se enormemente sua atividade inibitória enzimática, ou seja, a toxicidade do composto. Ainda, dependendo da persistência da forma bioativada no organismo, pode-se inferir que a mesma poderá interagir com seus sítios de ação vários dias após a última exposição. São basicamente os fatores metabólicos e toxicocinéticos que determinam a toxicidade e resistência aos organofosforados.

### **2.2.2 - Carbamatos**

Vários carbamatos utilizam vias metabólicas similares tipo monooxigenases FAD-dependentes, que rapidamente os degradam em oximas, sulfóxidos, sulfo e acetonitrilas e CO<sub>2</sub>. A acetonitrila em concentrações elevadas no organismo pode determinar, por sua vez, o aparecimento de cianometahemoglobinemia. A maioria dos carbamatos, em geral, não causam sintomatologia exuberante a nível de sistema nervoso central (SNC); e, quando esses sinais estão presentes, são considerados sinais de gravidade.

## **2.3 - Biotransformação**

### ***2.3.1. Organofosforados***

A toxicidade destes produtos está intimamente ligada à sua biotransformação, dependente da relação entre ativação e inativação.

As principais reações de biotransformação dos organofosforados compreendem:

#### ***2.3.1.1. Oxidações Bioquímicas***

- a) Dessulfuração: constitui uma das principais vias de biotransformação dos organofosforados. A transformação da ligação P=S em P=O, com a formação da forma "OXON" do inseticida, que resulta sempre num aumento acentuado da toxicidade do inseticida, como ocorre com o Parathion → Paraoxon, e Malathion → Maloxon;
- b) Oxidação do Grupo Tioéter: esta via também resulta na formação de compostos mais ativos, porém em menor grau;
- c) Oxidação dos Substitutos Alifáticos: Também eleva a toxicidade, como no caso do Diazinon;
- d) O-Desalquilação.

#### ***2.3.1.2. Clivagem Hidrolítica***

#### ***2.3.1.3. Redução***

Então, os compostos organofosforados após a biotransformação podem ser ativados (pela oxidação do grupo P=S → P=O, entre outros), ou inativados. A inativação dos organofosforados no organismo pode ocorrer por modificações bioquímicas da sua estrutura ou pela ligação a certos sítios no organismo que não tem significado do ponto de vista toxicológico.

### ***2.3.2. Carbamatos***

Na biotransformação dos carbamatos, as reações de maior importância compreendem:

#### ***2.3.2.1. Hidrólise***

#### ***2.3.2.2. Hidroxilação do Grupamento Metil (ligado ao nitrogênio), com formação de compostos com menor toxicidade.***

**2.3.2.3. Hidroxilação do Anel Aromático.** Alguns produtos resultantes são mais tóxicos, enquanto outros são menos tóxicos, como no caso do Carbalil.

**2.3.2.4. N - Demetilação.** Esta via é considerada de importância secundária na biotransformação dos inseticidas carbamatos.

**2.3.2.5. Conjugação com o UDPGA e PAPS, especialmente dos compostos hidroxilados.**

## 2.4 - Eliminação

### 2.4.1. Organofosforados e Carbamatos

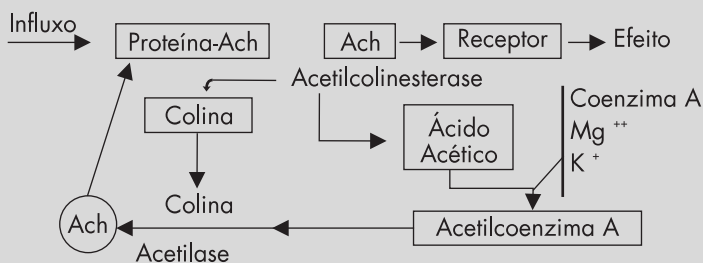
Ocorre principalmente pela urina e fezes. No caso da eliminação pela via biliar, ocorre circulação entero-hepática, prolongando a sintomatologia (no caso do Aldicarb, cerca de 30% é excretado conjugado pela bile).

## 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.

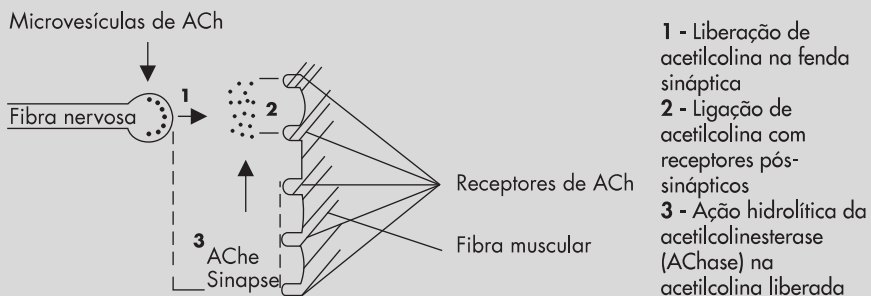
**Fig. 1 - Síntese e Hidrólise da Acetilcolina. (Schvartsman, 1991)**



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.

**Fig. 2 - Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina**



(Larini, 1979)

Há três tipos de colinesterase no organismo humano:

- a) A Acetilcolinesterase: colinesterase verdadeira, colinesterase específica ou eritrocitária - encontrada no tecido nervoso, na junção neuromuscular e nos eritrócitos. É sintetizada durante a eritropoiese renovada de 60 a 90 dias e tem afinidade específica para a acetilcolina.
- b) A Pseudocolinesterase: colinesterase inespecífica, plásmatica ou sérica - hidrolisa vários ésteres, entre eles a acetilcolina. Localiza-se principalmente no plasma, fígado e intestinos. Sua síntese ocorre a nível hepático e renovação se dá de 07 a 60 dias. No SNC está presente em células gliais, mas não em neurônios.

Na superfície da colinesterase existe um centro ativo para inativação da acetilcolina que contém um sítio aniônico e um esterásico. A inibição da colinesterase se dá através da ligação do composto com o centro esterásico da enzima diferindo apenas o tipo de ligação (fosforilação em organofosforado ou carbamilação em carbamatos). Tais substâncias são posteriormente hidrolizadas e a enzima regenerada. A taxa de regeneração varia de acordo com o composto. Se isso não ocorrer, supõe-se que uma forma fosforilada muito estável tenha sido produzida pela perda de um grupo alquil. Tal fenômeno



denomina-se “envelhecimento” da enzima e quando ocorre, esta não mais se regenera. Esse fato é importante na terapêutica, pois dele depende a utilização ou não de oximas (reativação da enzima). A efetividade das oximas é, então, diretamente proporcional à precocidade de sua administração e inversamente proporcional à taxa de “envelhecimento”. Tal fenômeno ocorre com alguns organofosforados.

Os organofosforados são ditos inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase, enquanto os carbamatos são ditos inibidores reversíveis (sofrem hidrólise in vivo em 12 a 48 horas).

- c) A Esterase Neuropática Alvo: “esterase neurotóxica” ou (NTE) - a ação neurotóxica tardia de alguns OF nos nervos periféricos é independente da inibição da colinesterase, mas parece estar intimamente relacionada à fosforilação de uma esterase específica no tecido nervoso. Também no caso da NTE, o “envelhecimento” da enzima, ou seja, o estabelecimento de ligações covalentes estáveis entre a enzima e o grupamento fosfato do OF, provoca ataxia e agrava o desenvolvimento da doença. A NTE pode ser também encontrada em linfócitos periféricos humanos (ainda não estabelecidos como indicadores biológicos de efeito), no fígado, em plaquetas, entre outros tecidos. A função fisiológica dessa enzima é ainda desconhecida bem como a cadeia de eventos que culmina na polineuropatia em até 2 semanas após a exposição ao OF. Parece que o efeito neurotóxico ocorre pela inibição na produção da enzima mais do que pela inibição de sua atividade (Hayes & Laws, 1991), ou seja, parece interferir nos processos de transporte axoplasmático, manutenção e reparo da integridade das células nervosas (corpo celular e axônio). A síndrome aparece após exposições sucessivas mas não necessariamente constantes dos O.F. A presença de compostos fosfinados ou carbamatos bloqueiam a reação.

A fosfotriesterase exógena parece ter um futuro promissor no tratamento da intoxicação por agentes anticolinesterásicos, testada hoje apenas experimentalmente.

## **2.6 - Manifestações Clínicas**

### ***2.6.1. Intoxicação Aguda***

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.

### Quadro III - Intoxicação por inibidores da colinesterase

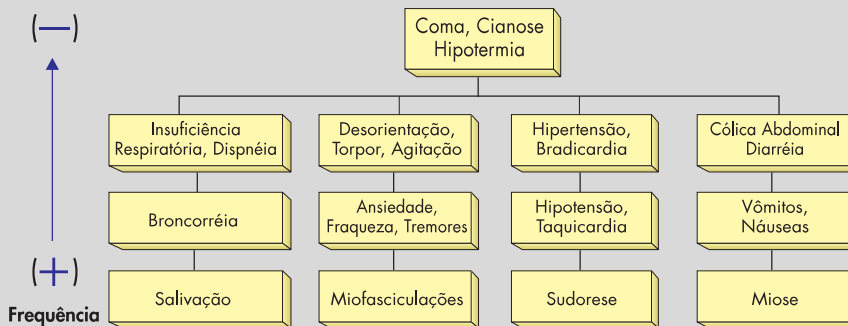
Tecidos nervosos e receptores afetados	Locais afetados	Manifestações
Fibras Nervosas pós-ganglionares parassimpáticas (Receptores Muscarínicos)	Gland.Exócrinas	Sialorréia, lacrimejamento, sudorese
	Olhos	Miose, ptose palpebral, borramento de visão, hiperemia conjuntival
	Trato Gastrointestinal	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tenesmo, incontinência fecal
	Trato Respiratório	Hipersecreção brônquica, rinorréia, broncoespasmo, dispnéia, cianose
	Sistema Cardiovascular	Bradycardia, hipotensão
	Bexiga	Incontinência urinária
Fibras pré-ganglionares simpáticas e parassimpáticas (Receptores Nicotínicos I)	Sistema Cardiovascular	Taquicardia, hipertensão, palidez
Nervos motores somáticos (Receptores Nicotínicos II)	Músculos esqueléticos	Fasciculações, câimbras, diminuição de reflexos tendinosos, fraqueza muscular generalizada, paralisia, tremores
Cérebro (Receptores de Acetilcolina)	S.N.C.	Sonolência, letargia, fadiga, labilidade emocional, confusão mental, perda de concentração, cefaléia, coma com ausência de reflexos, ataxia, tremores, respiração Cheyne-Stokes, dispnéia, convulsões, depressão dos centros respiratório e cardiovascular

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.

### 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

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.

## ***Quadro VI - Diagnóstico Diferencial na Intoxicação por OF e Carbamatos***

- **Miose por Medicamentos, Venenos ou Disfunção;**
- Etanol, Opiáceos, Fenciclidina, Barbitúricos, Diazepínicos, Muscarina, AVC Pontino;
- **Pneumonite;**
- Química, Broncoaspiração, Virus Sincicial, Infecção Crônica;
- **Disfunção Pulmonar;**
- Asma, Bronquite, Coqueluche, Edema Agudo;
- **Encefalopatias;**
- Hemicrania, Aneurisma, Traumatismo Craniano, Diabetes, Epilepsia;
- **Gastroenterite;**
- Shigelose, Amebíase, Giardíase
- Coma a esclarecer;
- **Polineuropatias;**
- Guillain-Barré, Carencial ou Metabólica, Infecciosa ou Pós, Metais.

### **2.7. Manifestações Tardias**

#### ***2.7.1 - Síndrome Intermediária***

Outra manifestação descrita por exposição à organofosforados é a “**Síndrome Intermediária**” que ocorre em pacientes extubados precocemente (ou não entubados) após longo período de hiperestimulação colinérgica dos músculos cervicais, pares cranianos (motores) e da respiração. Esta síndrome consiste de uma sequência de sinais neurológicos (diminuição da força de músculos proximais, principalmente da cintura escapular) que aparecem de 24 a 96 horas após a crise colinérgica aguda. A falência respiratória resultante parece estar relacionada a um processo de necrose da placa mioneural por hiperestimulação da membrana pós-sináptica que causa o que se chama excitotoxicidade celular – a morte da célula como resultado de excitação prolongada da terminação nervosa e respectiva placa motora. Porém, a fisiopatologia da síndrome intermediária não está bem elucidada, parece que a dessensibilização crônica de receptores da placa envolveria um aumento de fagocitose dessas estruturas reduzindo dessa forma a densidade de receptores na membrana pós-juncional (“down-regulation”, regulação compensatória negativa). Clinicamente, esta síndrome não foi descrita em intoxicações por carbamatos, apenas experimentalmente em ratos. Os óbitos são incomuns e podem ocorrer por insuficiência respiratória por hipoventilação. Ver Quadro VII.

## 2.7.2. - Neuropatia Tardia

A terceira síndrome induzida por alguns organofosforados (mipafós, leptofós, metamidofós, merfós, triclorevon, clorpirifós e acefato), é a “**Neurotóxica Tardia**” ou “**Polineuropatia Retardada**”. Está relacionada à inibição da enzima esterase alvo neuropática, anteriormente conhecida como colinesterase neurotóxica. Tal inibição não tem relação direta com a apresentação clínica da síndrome colinérgica aguda que por hiperestimulação autonômica causa dessensibilização dos receptores colinérgicos seguida paralisia flácida e disfunção do 2º neurônio motor. Caracteriza-se por uma neuropatia sensitivo-motora que se manifesta de modo ascendente nas extremidades de membros superiores e inferiores (tipo luvas e botas) até 4 semanas após a exposição. O paciente inicialmente apresenta um formigamento e queimação dos dedos que vai tomando todos os membros superiores seguido por fraqueza e ataxia dos inferiores. A sensibilidade cutânea é pouco afetada. Os casos leves podem ser reversíveis em alguns anos, entretanto pode ocorrer a paralisia espástica após o quadro descrito, que implica em lesão do 1º neurônio motor (efeito direto na medula espinhal) e tem ocorrido principalmente em aplicadores de pesticidas de áreas agrícolas ou por ingestão de hortaliças contaminadas pelos agentes. Ver quadro VII. Esta síndrome foi descrita também com alguns carbamatos (Carbofuram e Carbaril). Eletro-neuromiografia tem valor diagnóstico e prognóstico, assim como a síndrome de Guillain-Barré atípica é usada para diagnóstico diferencial.

Outros sintomas também podem ser observados em decorrência da exposição crônica: cefaléia, fraqueza, sensação de “peso na cabeça”, diminuição da memória, alteração de sono, fadiga fácil, perda de apetite, desorientação e alterações psíquicas.

**Quadro VII - Sinópsis comparativa de Síndromes Neurológicas por AntiChE**

Síndrome	Guillain-Barré atípica	Intermediária	Neuropatia Tarda
Agente Químico	Pós-Infecção p/Campilobacter, Herpes-virus ou Mycoplasma	Organofosforados em Geral	Merfós, Leptofós, Mipafós, Triclorevon
Tempo de Latência	24-72 h	48-96 h / 01-08 dias	10-15 dias até 04 semanas
Clínica	Paralisia simétrica de MMII e/ou mmss, c/ ou s/inflamação (3º W), queimação, flacidez muscular, lombalgia, reflexos tendinosos (↓), Apnéia ou Dispnéia	Paralisia de nervos motores cranianos. Apnéia súbita; Paralisia Músculos Respiratórios e do Pescoço	Paralisia extremidades; Queimação; Flacidez Muscular MMSS e MMII progredindo para Paralisia Espástica; Ataxia
Mecanismo de Ação	Imunorreação de desmielinização mediada por macrófagos com infiltração de linfócitos nos cornos medulares	Paralisia funcional seguida de necrose de placa motora	Formação de NTE; AChE envelhecida;

Síndrome	Guillain-Barré atípica	Intermediária	Neuropatia Tarda
Testes Complementares	EletroneuromiografiaPTN elevada em Líquor	Eletromiografia; AcetilChase	Eletromiografia; NTE de Linfócitos; PTN elevada em líquor
Antagonistas	Plasmaférese e Ig Humana	Oximas + Atropina no início (24-72 h)	Plasmaférese
Recuperação	3 - 6 meses	Duvidosa	Duvidosa
Seqüelas	N.E.	N.E	Alterações cognitivas; Guillain-Barré

### 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.

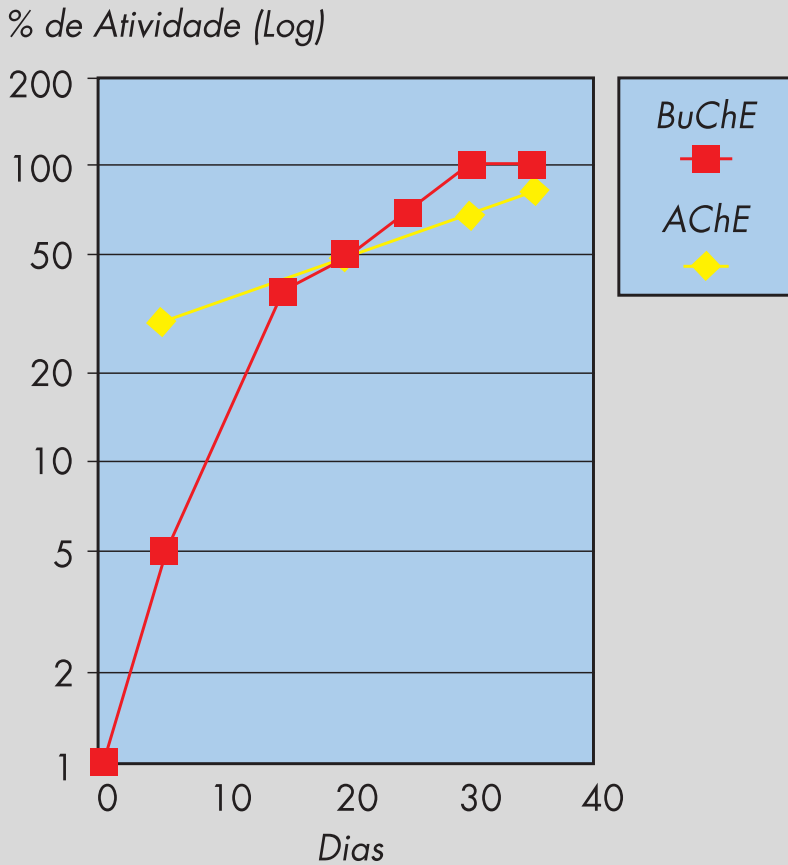
#### 3.2 - Específicos

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.

**Quadro VIII - Níveis de AChE e BuChE de pacientes agudamente intoxicados por OF**



Adaptado de Merrill & Mihn, 1982

### 3.3 - Outros achados laboratoriais

Os exames laboratoriais do Quadro IX são acessórios e tem valor diagnóstico relativo.

**Quadro IX - Percentual de inibição da colinesterase eritrocitária**

Exposição	AChE	BuChE	Principais Efeitos	Referências*
Curta	92	84	Coma e Paralisia Flácida	1
	54	98	Vertigem, Náuseas, Cólicas	2
	43		Miose	3
	34	31	Sialorréia, Náusea e Vômitos	1
	16	19	Mal-estar	4
Prolongada	27-43	83-93	Cólica Abdominal Transitória	5
		50	Sudorese e Miose	6
	40-60		Ausência de Efeitos	7
		32	Ausência de Efeitos	8
		23	Cefaléia e Miose	9
	20		Diarréia	10
	19	13	Mudanças EMG	11

\* 1) Bobba *et al.* (1996); 2) Aden-Adbi *et al.* (1990); 3) Baker & Sedgwick (1996); 4) Bellin & Chow (1974); 5) Maxwell *et al.* (1981); 6) Bhu *et al.* (1976); 7) Becker *et al.* (1996); 8) Brenner *et al.* (1989); 9) Misra *et al.* (1988); 10) Ciesielski *et al.* (1994); 11) Verberk & Sallé (1977).

## 4. Tratamento

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

### 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 µg/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.

Crêterios 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 do quadro.

**MANTER OBSERVAÇÃO POR 72 HORAS, COM MOTORIZAÇÃO CARDÍACA**

#### ***4.2.2. Oximas (Contrathion)***

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 Etilico (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).

##### ***Dose:***

**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**

- a) Tratamento sintomático nos casos onde a intoxicação não estiver excluída.
- b) Em caso de Convulsões: Diazepan
- c) Correção dos distúrbios hidroeletrólíticos
- d) Contra-indicações: Morfina, Barbitúricos, Reserpina, Fenotiazínicos; Aminofilina, Teofilina, Insulina
- e) O Contrathion está contra-indicado em intoxicação por Carbamatos, **a não ser quando:**
  - houver um caso de intoxicação por inibição da Achase desconhecido;
  - caso não haja associação entre carbamato e organofosforado. Atualmente suspeita-se que o Chumbinho, inicialmente identificado como o carbamato Aldicarb, possa, em

- alguns casos, conter outros princípios ativos, da classe dos Organofosforados, Cumarínicos, além de impurezas como areia, pólvora, alpiste, tinta ou grafite;
- houver um caso de intoxicação grave por carbamato que não responda ao tratamento tradicional.
- f) Recomenda-se consultar um Centro de Controle de Intoxicações, quando houver dúvida, ou caso haja aparecimento da Síndrome Intermediária ou da Neuropátia Tardia. A primeira deve ser tratada com bloqueador neuromuscular adespolarizante e (re)intubação do paciente, enquanto a segunda, da mesma forma que Síndrome de Guillain-Barre Atípica, ou seja, plasmáfese e fisioterapia motora (Poisindex, 1999).
- g) 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 Assistolias
EMG	Alterações Raras	(↓) Sensação Vibro-Táctil, (↓) Amplitude

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

## **5 - Considerações Finais sobre as Síndromes Colinérgicas Aguda e Tardia**

### **5.1 - Intoxicação Aguda pelos AntiChE**

- 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 (Síndrome Intermediária ?).
- 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.

## 5.2 - Efeitos Tardios (Subagudos) dos Carbamatos e OF

- Síndrome Intermediária (S.I.) tipicamente Proximal;
- Neuropatia Tardia principalmente Motora e Distal;
- Potencial Neuropático do OF é proporcional ao grau de inibição da Esterase Neurotóxica (NTE);
- NTE de Linfócitos sensível a pequeno número de agentes;
- Depressão pós-intoxicação pode ser observada em pacientes suicidas e não suicidas;
- O uso de Oximas no início da S.I. e a Fosfotriesterase Exógena parecem ser antídotos promissores;
- A Atropina atua precariamente a nível de placa motora (receptores nicotínicos);
- A atropinização deve ser realizada sob supervisão direta, intensiva, do Médico Assistente;
- Midríase é sinal tardio da atropinização, portanto não é parâmetro para redução da mesma. Neste caso, diminuição do broncoespasmo, da dispnéia e da broncorrêia devem ser utilizados para tal;
- Taquicardia concomitante com distúrbios respiratórios graves decorrentes dos efeitos anticolinesterásicos não contra-indicam o uso maciço, porém, controlado de atropina;



## ***II - COMPOSTOS BIPYRIDÍLICOS (PARAQUAT, DIQUAT, MOFAMAQUAT, ETC.)***

### ***1- Introdução***

Esses herbicidas não seletivos tem como principais representantes o paraquat e o diquat comercialmente denominados de Gramoxone e Reglone, respectivamente e o Gramoxil que consiste na associação do paraquat com Diuron. O paraquat é o mais efetivo contra gramíneas e amplamente usado no controle de ervas daninhas, renovação de pastagens e manutenção de forrageiras. O diquat é mais eficiente no combate ervas de maior porte, além de ser utilizado na dessecação dos pedúnculos da batata antes da colheita. Ambos pesticidas tem sido usados em combinação após semeio e pré-colheita, no controle de vegetação aquática em represas, lagos, canais de irrigação, reservatórios e açudes.

### **1.1 - Emprego**

Tanto paraquat como diquat são utilizados agroindustrialmente sob a forma líquida em concentrações que variam de 10 a 20% (P/P), enquanto que para jardinagem (uso doméstico), utiliza-se formulações sólidas combinadas na concentração final de 5% (P/P).

## 2 - Toxicocinética

### 2.1 - Absorção

A absorção **não** se dá com facilidade através da pele intacta e pelo trato gastroentérico ou respiratório a absorção é de cerca de 30%. Nos pulmões, em quantidades apreciáveis, o paraquat é absorvido ativa (requer energia) e especificamente por pneumócitos tipo I e II que, por sua vez, o reduzem à um metabólito ativo gerador de radicais superóxido, espécie reativa do oxigênio molecular ( $O_2$ ). O acúmulo nos tecidos não é significativo, exceto nos pulmões.

### 2.2 - Distribuição

A distribuição via hematogênica é de 1,2 a 1,6L/Kg e meia vida ( $T_{1/2}$  de 12 a 120 h). O acúmulo nos tecidos não é digno de nota, exceto nos pulmões. A distribuição do Paraquat não se faz regularmente para todos os compartimentos, por exemplo, nos pulmões e músculos ocorre mais lentamente que para outros órgãos. Assim, as trocas para ambos territórios se fazem mais lentas, prejudicando dessa forma, procedimentos terapêuticos tardios de hemoperfusão e hemodiálise.

### 2.3 - Biotransformação

Uma vez absorvido, nem o paraquat nem o diquat parecem sofrer biotransformação, o que significa dizer que é eliminado “in natura”, exceto o que permanece no intestino que possui bactérias capazes de degradar pequenas quantidade de produto.

### 2.4 - Eliminação

Tanto o paraquat como o diquat são eliminados pelas fezes na maior parte do que foi ingerido e, da fração do que foi absorvido, pela via renal.

## 3 - Toxicidade e Mecanismo de Ação

A intoxicação se resume a duas fases distintas. A fase **consumptiva** que tem origem a partir da lesão de pneumócitos tipo I e II, seguida por descamação tecidual. Cujo resultado é o aparecimento de edema, alveolite e exudação de eritrócitos e leucócitos granulócitos, ou seja, inflamação e hemorragia, e a fase **proliferativa** que se caracteriza pela proliferação acentuada de fibroblastos gerando fibrose pulmonar (alveolar e intersticial), levando à insuficiência respiratória.

Segue a seqüência de eventos que desencadeiam o processo de agressão tecidual:

- a) O oxigênio na sua forma reativa se transforma 4 vezes para a formação da água, até

que as reações ocorram, formas intermediárias aparecem: como o anião superóxido, o peróxido de hidrogênio, e radicais hidroxila. O paraquat produz o anião superóxido através do Ciclo de Oxi-Redução catalizada pelo Citocromo P<sub>450</sub> redutase NAD-PH dependente interferindo com o sistema de transporte intracelular de elétrons.

- b) Existe evidência de reação de inibição da enzima superóxido dismutase nos pulmões, culminando com a produção de radicais livres e peroxidação de lipídeos.
- c) Com a formação de ânion superóxido inibe-se a enzima fosforribosilquinolato transferase que, por sua vez, é responsável pela biossíntese de NAD, principal acceptor de elétrons da respiração celular. O bloqueio ocasiona uma redução de utilização de oxigênio e, concomitantemente, faz com que o oxigênio ativo reaja com lipídeos insaturados da membrana celular, que a destroem e geram a reação de lipoperoxidação (via reação de Haber-Weiss) e, por conseguinte, morte celular. Localmente, uma coleção de citoquinas, prostaglandinas e leucotrienos resultam destes processos.
- d) O paraquat, mas não o diquat, se acumula nos pulmões, tempo e concentração-dependentes, em duas fases: a fase consuptiva e a fase proliferativa descritas acima.
- e) O Diquat tem como órgão alvo o rim, cuja toxicidade culmina com insuficiência renal aguda.

## **4 - Manifestações Clínicas**

### **4.1. - Intoxicação Aguda**

A toxicidade do paraquat varia de acordo com a suscetibilidade e idiossincrasia individual. Existe relato de óbito com dose de 4mg/kg ainda que a DL<sub>50</sub> seja de 120 mg/kg e os sinais e sintomas de intoxicação severa geralmente surgem com doses superiores a 40mg/Kg. Existem no mercado brasileiro preparações aquosas de paraquat concentradas a 20% (200 g/L) e a mistura paraquat:diquat (12,5:7,5 p/p) também a 20% (200 g/L).

#### **4.1.1. - Ações Locais**

A ingestão de soluções concentradas (20-24%) de paraquat ou diquat provoca lesão erosiva oral ou esofagiana, úlcera local e/ou necrose tecidual devido sua ação corrosiva em mucosas que, no palato mole, tem uma aparência pseudomembranosa. Dôr e edema acompanham tais manifestações bem como aparecem com frequência náuseas vômitos e dôr abdominal.

Se inalados, os vapores podem induzir o sangramento nasal (epistaxe) acompanhado, inflamação da conjuntiva e edema de córnea. Exposição ocupacional de trabalhadores rurais com lesões de pele por galhos de árvores frutíferas tem demonstrado que estes podem desenvolver toda a sintomatologia da intoxicação, tanto pelo paraquat como pelo diquat (Haddad et. al, 1998). A dermatite de contato pode aparecer no dorso, pescoço, dobraduras, mãos e pernas em aplicadores da agricultura. Pode também ocorrer o amolecimento das unhas e sua descoloração assimétrica, com ou sem infecção secundária. Ao respingar nos olhos, após o aparecimento de



irritação e blefarite, evolui para necrose conjuntival (bulbar e tarsal), ceratite progressiva com opacificação da córnea e perda da acuidade visual (WHO, 1984).

#### ***4.1.2. Ações Sistêmicas***

Com a ingestão de 60 ml (3-4 goles) ou mais do preparado a base de paraquat podem ocorrer fatalidades em menos de 24h, em geral devido a gastroenterite maciça, com distensão abdominal e diminuição de motilidade intestinal e, também no caso do paraquat, dano hepático e renal, edema pulmonar e choque cardiogênico.

O diquat não apresenta toxicidade pulmonar digna de nota.

O principal efeito do paraquat ocorre nos pulmões 24 - 48 h após sua ingestão com uma sintomatologia muito semelhante à Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). O quadro clínico se manifesta através de hemorragia e congestão pulmonar em geral culminando com uma fibrose intra-alveolar obstrutiva progressiva e irreversível. Advém daí uma hipoxemia severa e conseqüente acidose metabólica com repercussão em outros órgãos nobres. Miocardite e hemorragia epicárdica tem sido descritas assim como necrose de suprarenal, responsável pelo estado hipotensivo do paciente.

Doses menores aumentam a possibilidade de sobrevida, particularmente se o paciente for prontamente descontaminado. No entanto, a nível de trato respiratório podem deixar sequelas importantes como consolidação difusa dos lobos, enfisema subcutâneo, pneumomediastino, com ou sem pneumotórax.

Efeitos neuropáticos foram observados após ingestão de altas doses do produto, assim como necrose do córtex da supra-renal.

### ***5 - Exames Laboratoriais***

Doses elevadas podem levar à insuficiência renal em poucos dias (2-6 dias) sendo os primeiros sinais a oligúria e a proteinúria seguidos de glicosúria e aminoacidúria com aumento na excreção de sódio, uratos e fosfatos. Nos casos graves, a amilase sérica pode estar aumentada devido à uma estase do ducto pancreático (pancreatite discreta) bem como elevação de transaminases em decorrência de falência cardíaca progressiva com necrose tecidual (CK-MB também aumentada). Os níveis da fosfatase alcalina sofrem um declínio importante nas primeiras 12 horas da intoxicação.

Devido a interação do paraquat com o picrato de sódio a dosagem de creatinina sanguínea pode estar prejudicada.

A detecção dos níveis séricos do paraquat torna-se imprescindível para estabelecer a probabilidade de sobrevida do paciente intoxicado. Níveis séricos maiores que 0,2 mg/ml nas primeiras 24 h ou 0,1 mg/ml nas 48 h pós-evento estão geralmente associados a fatalidades. Concentração urinária acima de 1 mg nas primeiras 8 horas da intoxicação indica recuperação improvável do paciente.

Pela curva padrão apresentada na figura 3, pode-se avaliar a probabilidade de sobrevivência de um paciente intoxicado com paraquat em função do tempo de ingestão da substância e sua concentração **sérica**.

No auxílio diagnóstico, na tentativa de identificar a presença dos bipiridílicos na urina, pode-se utilizar o teste com solução alcalina de ditionita de sódio a 1%, onde a mudança de cor da amostra para azul significa presença de paraquat acima de 0,5 mg/litro de urina. O teste é feito com os respectivos controles, (+) e (-), e deve ser realizado nas primeiras 24h da intoxicação. O tom de azul poderá variar de acordo com a gravidade do caso e, por conseguinte, prever a possibilidade de sobrevivência do paciente (azul marinho=pouca chance de sobrevivência). Por sua vez, o diquat modifica a coloração da urina para verde, com o mesmo prognóstico quando a cor está acentuadamente escura. Segundo Proudfoot (1989), o aumento de sobrevivência do envenenado depende simultaneamente de dois fatores; a concentração da substância no plasma e tempo pós-ingestão. O ideal é que esta relação seja exponencialmente menor a partir das primeiras 4 horas após a exposição ao agente, ou seja, nas primeiras 4 horas a concentração de paraquat no sangue deve ser menor que 2 mg e nas próximas 20 horas menor que 0,1 mg.

Gasometria arterial seriada possui um bom valor preditivo na evolução e prognóstico do quadro. Para tanto, literatura recente tem sugerido o uso do Índice Respiratório (IR) como um método simples para prever a probabilidade de sobrevivência do paciente intoxicado. Valores de IR iguais ou maiores que 1,5 tem demonstrado possibilidade de sobrevida reduzida.

O cálculo do **IR** é realizado da seguinte forma:

$$\mathbf{IR} = \frac{\mathbf{PAO}_2 - \mathbf{PaO}_2}{\mathbf{PO}_2} \quad (1) \text{ onde}$$

$$\mathbf{PAO}_2 - \mathbf{PaO}_2 = 713 \times \mathbf{FIO}_2 - \mathbf{PCO}_2 [\mathbf{FIO}_2 + (1 - \mathbf{FIO}_2)/\mathbf{R}] - \mathbf{PO}_2 \quad (2)$$

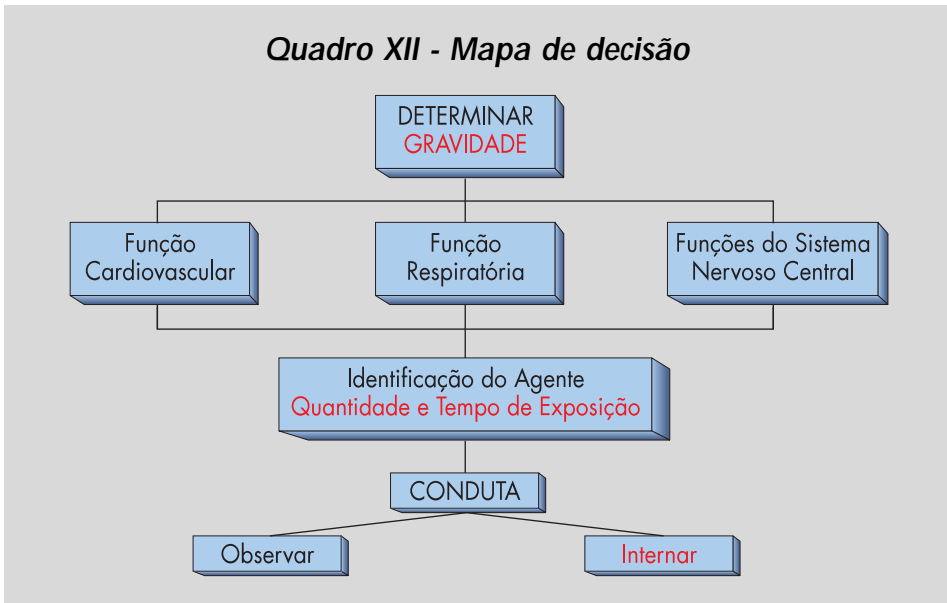
Onde a expressão **PAO<sub>2</sub> - PaO<sub>2</sub>** refere-se à capacidade de difusão do oxigênio do alvéolo para as artérias obtido a partir da equação (2), em que **FIO<sub>2</sub>** é a concentração do ar inspirado em %, a **PCO<sub>2</sub>** e **PO<sub>2</sub>** representam as pressões parciais de dióxido de carbono e oxigênio, respectivamente, em mmHg; e R é o coeficiente respiratório cujo valor padrão é normalmente 0,8 (para maiores esclarecimentos ler Suzuki et al. 1989).

## 6 - Tratamento

### 6.1 - Medidas Gerais

Utilizar Mapa de Decisão na próxima página (Quadro XII) para decidir a conduta mais adequada no caso de intoxicação por herbicidas bipiridílicos.

## Quadro XII - Mapa de decisão



### **6.2 - Descontaminação Pré-hospitalar de Alerta (Equipe de Saúde ou Leigo)**

- 1) Lavagem Corporal - Se houver exposição dérmica por derrame ou impregnação de roupas (macacões ou aventais), o socorrista deve usar equipamento de proteção individual (luvas e avental). Após retirar as vestes, lavar o paciente com quantidade abundante de água, irrigação prolongada e cuidadosa de pregas e áreas de dobraduras que incluam a região retroauricular, a cicatriz umbilical, a região crural, axilas, cabelo e pêlos pubianos. Se ocorreu lesão ocular, pedir parecer à oftalmologia e na lesão cutânea à dermatologia.
- 2) Indução de vômito (em geral as preparações comerciais de bipiridílicos contém emético):
  - a) Xarope de ipeca a 7% (se disponível) - Em adultos administrar 01 a 2 colheres de sopa (15 ml) seguida(s) da ingestão de 01 copo de água (200 a 250 ml). Em crianças, de 6 meses a 1 ano de idade, 1/2 colher de sopa (7,5 ml) seguida de 1/2 copo de água (100 ml). Em maiores de 1 ano administrar 1 colher de sopa seguida de 1 copo de água. Em qualquer caso, se a êmese não ocorrer em 15-20 minutos, repetir procedimentos, uma vez mais.
  - b) Detergente neutro doméstico (de lavar louça, sem surfactante ou essência) - Neste caso, apesar da dificuldade de deglutição do produto, estimula-se a mucosa gastroentérica utilizando-se 2 a 3 colheres de sopa misturadas em 1 copo de água (200 - 250 ml). Outros detergentes não podem ser usados (e.g.: p/ máquina de lavar louça ou roupa) pois são cáusticos/corrosivos.

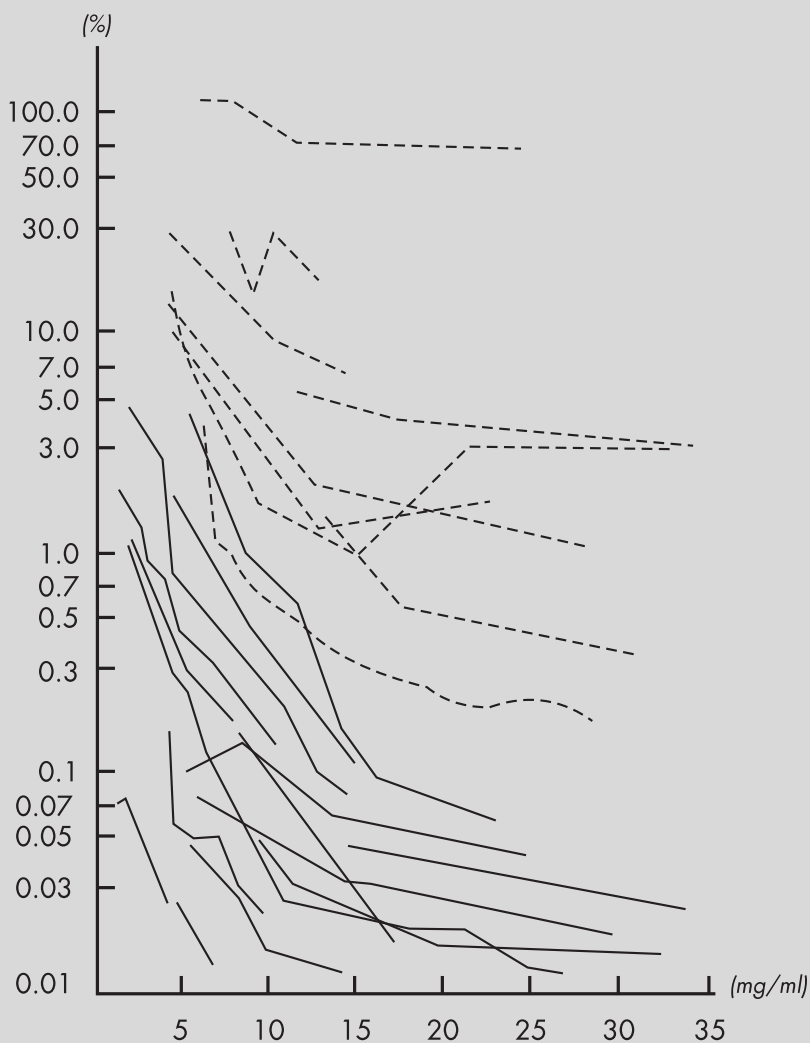
- c) Estimulação Mecânica - Usada como medida derradeira, quando não existem outras alternativas. Não é recomendável pois, na maioria dos casos, gera ânsia de vômito e não êmese propriamente dita. Se fôr esta a situação, utilizar um abaixador de língua ou cabo de uma colher para estimular o palato posterior, a úvula ou faringe, com a vítima fletida sobre seus próprios joelhos ou na de outrém. Não se deve utilizar os dedos.

### ***6.3 - Descontaminação Hospitalar***

#### 1) Lavagem gástrica:

- a) Procedimentos iniciais - Esta deve ser precedida pela administração de 60 a 100 g (1g/Kg) de carvão ativo em 300 a 500 ml sôro fisiológico a 0,9% (através de sonda oro ou nasogástrica) no intuito de adsorver de antemão o herbicida, evitando-se dessa forma que mais produto seja mobilizado para o intestino durante a lavagem, em geral com 3-4 L de sôro fisiológico. Assegure-se de que não existem lesões ulceradas em faringe e esôfago, o que pode dificultar o procedimento.
- b) Alguns Serviços de Emergência tem indicado a lavagem copiosa com Terra de Füller a 30% (300g) associada a sulfato de magnésio a 5% (50g) misturadas em 01 litro de água fervida. Esta lavagem deve ser realizada com 250 a 500 ml e repetida a cada 2-4 horas por 2-3 dias, até ausência de vestígios da substância nos líquidos biológicos (Teste da Ditionita). Se não houver Terra de Füller, o carvão ativo e outras resinas de troca iônica ou bentonita podem ser usadas alternativamente. Hipercalcemia e fecalitos podem surgir. Os procedimentos anteriores devem almejar a lavagem completa do estômago e intestinos, impedindo dessa forma a absorção do agente.
- c) Faça ausculta abdominal frequente para verificar a presença de peristaltismo, o diquat mais do que o paraquat não raramente causa íleo paralítico. Na presença de atonia não administre catárticos ou grandes volumes de líquido.
- d) A oxigenioterapia **não** está indicada e, limite a concentração em 21%, quando a pressão parcial de O<sub>2</sub> arterial estiver em 40 mmHg.
- e) O uso intravenoso concomitante de dexametasona e ciclofosfamida aliado às medidas acima tem sido relatado na literatura. Também a depuração extracorpórea, como a hemodiálise e hemoperfusão, tem sido advogada por alguns serviços, porém, carece de estudos controlados a respeito.
- f) Muitos outros medicamentos tem sido alternativamente utilizados **sem** uma boa evidência de êxito, são eles: ácido ascórbico, clofibrato, propranolol, vitamina E, niacina, riboflavina, superóxido dismutase, n-acetilcisteína, desferoxamina, hidrato de terpina e, ainda administração de anticorpos poli e monoclonais específicos contra o paraquat e, em casos extremos, transplante de pulmões.

**Figura 3 - Gráfico de PROUDFOOT, 1979**



Concentração de plasma-paraquat serialado em 25 casos. Casos fatais são indicados com linhas pontilhadas e os sobreviventes com linhas contínuas. (WHO, 1984 apud PROUDFOOT 1979).

### **III - PIRETRÓIDES**

#### **1 - Introdução**

Piretros são preparados brutos extraídos de algumas espécies de plantas da família Compositae, mais comumente de uma flor amarela chamada crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), e são um dos inseticidas mais antigos usados pelo homem. Seus extratos purificados, chamados comercialmente de piretrinas, são misturas de princípios ativos mais ou menos puros, que incluem piretrina I e II e cinerina I e II, jasmolin I e II. Piretróides são compostos sintéticos desenvolvidos particularmente a partir da piretrina natural. Entre seus ingredientes ativos, encontram-se: aletrina, cipermetrina, permetrina, fenotrina, deltametrina, resmetrina, bioresmetrina e muitos outros. A seguir, algumas preparações comerciais que contêm piretróides.

## 1.1 - Piretróides encontrados no comércio

<b>Nome Genérico</b>	<b>Nome Comercial</b>
Aletrina	Pynamin
Alfacipermetrina	Fastal; Fendona; WL 85871; FMC 65318; Dominex; Epitax; Bala
Bifenthrin	FMC54800; Talstar; Capture; Brigade
Betacyfluthrin	Bulldock
Cipermetrina	Ripord; Cymbush
Cloreto de Mepiquat (grupo das Piretrinas)	Pix
Cyfluthrin	Baytruid; Sulfac
D- aletrina	Pynamin-forte
Esbiol	S-bioaletrina
Esfenvalerate	Halmark; Sumidan
Esbiotrin	---
Fenvalerato	Belmark; Sumicidin
Flucythrinate	Pay-off
Fenpropatrin	Meothrin; Danimen
Lambdacyalothrin	Cyhalothrin; Clocythrin
Permetrina	Ambushl ; Pounce
Piretrinas ou Píetro (grupo das piretrinas)	---
Resmetrina (grupo das piretrinas)	---
Sumitrin (Phenothrin) (grupo das piretrinas)	Sumithrin forte
Acrinathrin (grupo nor-pirétrico)	RU 88702; Rufast
Bioaletrina (grupo do ácido crisantêmico)	SBP
Bio-resmetrina (grupo do ácido crisantêmico)	---
Deltametrina	RU 22974; NRDC 161; Decametrina; Obcis; K-ogiol; K-othrine
D-tertrametrina	Neo-pynamin forte
Tetrametrina	Neo-pynamin
Praetrina (grupo do ácido crisantêmico)	---
Transfluthrin	NAK 4455
Zetacipermetrina	Fury; F 701; FMC 56701; Zetamethrin

## **2 - Emprego**

Devido a sua baixa toxicidade para o homem e sua rápida e eficaz ação inseticida, são amplamente utilizados como inseticidas domésticos e nas formulações de loções e shampoos antipediculose e antiparasitários. Apesar dos piretróides serem rapidamente degradados pelo calor e luz solar, eles ainda são amplamente utilizados para controle de várias pragas na agricultura.

## **3 - Toxicidade**

A toxicidade dos piretróides, de um modo geral, para os mamíferos é baixa, aparentemente devido a sua rápida biotransformação pelas esterases e enzimas microsossomais hepáticas. A toxicidade é alta por via intravenosa, moderada a leve por absorção oral e insignificante por absorção cutânea. A dose letal (DL<sub>50</sub>) em ratos está em torno de 1.500 mg/Kg. A DL oral em humanos está em torno de 11,5 g e a maioria dos relatos mostra que a toxicidade dos produtos que contém piretróides é devido a outros ingredientes contidos na preparação, usualmente solventes, derivados de petróleo.

## **4 - Mecanismo de Ação**

As piretrinas e os piretróides agem à nível dos receptores dos canais de sódio das membranas das células nervosas, resultando em despolarização da membrana, consequentemente na hiperexcitabilidade nervosa.

## **5 - Metabolismo**

Os piretróides são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e muito pouco absorvido pela pele intacta, podendo, ainda, ser absorvidos por via inalatória. Uma vez absorvidos, são rapidamente metabolizados no fígado através de reações de oxidação e hidrólise de ésteres. Seus metabólitos são excretados, lentamente, através da bile e da urina, podendo permanecer detectável nos tecidos corporais por até 3 semanas após a ingestão.

## **6 - Manifestações Clínicas**

O início dos sintomas ocorre aproximadamente após 30 minutos da ingestão. Envenenamento grave com os inseticidas a base de piretróides é raro, entretanto injeção ou inalação de grande quantidade deste produto podem causar náusea, vômitos, diarreia, cefaléia, vertigem, hiperexcitabilidade do SNC, tremores, incoordenação motora, parestesia, fraqueza e paralisia muscular, e falência respiratória levando ao óbito. Reações alérgicas são os sintomas mais comumente encontrados, incluindo-se: dermatite, asma, rinite alérgica e até anafilaxia, especialmente em pacientes sensibilizados. As manifestações cutâneas mais frequentes são eritema, prurido, pápulas e vesículas. Abrasão da córnea pode ocorrer com a exposição dos olhos ao produto. Parestesia e eritema são comumente encontrados após exposição dérmica.



## **7- Exames Laboratoriais**

Nenhum teste laboratorial específico é indicado para diagnóstico complementar. A história de contato prévio com a substância é o único meio de diagnóstico, uma vez que a sintomatologia também é inespecífica.

## **8 - Tratamento**

Tratamento de suporte e sintomático. A lavagem gástrica ou a indução de vômito não está indicada, a menos que o paciente tenha ingerido mais do que 1g /Kg de peso corporal do inseticida a base de piretróide. Doses menores do que esta, o risco de pneumonia por aspiração de hidrocarbonetos contido no veículo é maior do que os efeitos adversos do inseticida. Administração de carvão ativado e um catártico estão indicados. A lavagem gástrica não será necessária se o carvão ativado puder ser administrado prontamente.

Carvão ativado (CA): Administrado em dose única, diluído a 10% em soro fisiológico, via sonda nasogástrica (SNG), mantendo-se a SNG fechada por alguns minutos. Contra-indicada em casos de ausência de peristalse.

Dose - Crianças: 0,5 a 1g de CA/Kg/dose; Adultos: 25g de CA/dose

Em caso de broncoespasmo, fazer suplementação com oxigênio, suspender tratamento com beta-bloqueadores, administrar agonista beta-2 adrenérgico inalatório (e.g. fenoterol, salmeterol, etc.) ou adrenalina milesimal subcutânea. Se não houver resposta, utilizar aminofilina e corticosteróide E.V.

## **9 - Prognóstico**

O curso é geralmente benigno. A maioria dos sintomas se resolve com terapia sintomática, entretanto a morte pode ocorrer secundariamente ao broncoespasmo que ocorre em paciente asmático. Grande parte dos pacientes não requer hospitalização.

## IV - BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Aden-Abdi**, Y. et al. - Metrifonate in health volunteers: interrelationship between pharmacokinetic properties, cholinesterase inhibition and side effects. Bull. World Health Organization. 68: 731-36, 1990.
- Anderson**, I. B et al. in Poisoning & Drug Overdose, 2<sup>nd</sup> ed. Appleton-Lange Pub. N.York, USA, p.269-271, 1994.
- Baker**, D.J. & Sedgwick, E.M. Single fibre electromyographic changes in man after organophosphate exposure. Human. Exp. Toxicol. 15:369-375, 1996.
- Becker**, R.E. et al. Double-blind, placebo controlled study of metrifonate, an acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer disease. Alzheimer Dise. Assoc. Disor. 10:124-131, 1996.
- Bellin**, J.S. & Chow, I. - Biochemical effects of chronic low level exposure to pesticides. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 9:325-327, 1974.
- Bertoncin**, H. et al. Neuropathy Target Esterase in Human Lymphocytes. Arch.of Env.Health 40 (3): 139-143; 1985
- Bhu**, N. et al. - Chronic organophosphorus poisoning in pesticide workers. Indian J. Public. Health 20:62-67, 1976.
- Bobba**, R. et al. Correlation between the severity of symptoms in organophosphorus poisoning and cholinesterase activity (rbc and plasma) in humans. Indian J. Physiol. Pharmacol. 40:249-253, 1996.
- Brenner**, F.E. et al. - Morbidity among employees engaged in the manufacture or formulation of chlorpyrifos. Brit. J. Ind. Medic. 46:133-137, 1989.
- Caldas**, L.Q.A. & Unes, A.F. - Forbidden rodenticide in Brazil leading to increasing death rate by poisoning. Toxicology Letters, 95 (suppl. 1):142, 1998.
- CCI - UNICAMP**. Toxicologia dos Agroquímicos Compostos OF. 1a, ed. Campinas, SP, 1991. 40 p.
- Ciesielski**, S. et al. - Pesticides exposures, cholinesterase depression and symptoms among North Carolina migrant farmworkers. Am. J. Pub. Health. 84:446-51, 1994.
- Dickoff**, D. J., et al. Delayed Neurotoxicity after Ingestion of Carbamate Pesticide. Neurology 37: 1229-1231; 1987
- Ellenhorn**, M.J - Ellenhorn's Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2<sup>nd</sup> Ed. Willian & Wilkins Co. Baltimore, USA, 1997, 2047p.
- Goldfrank**, L.R. et al. - Goldfrank's Toxicology Emergencies. 5<sup>th</sup> ed. Appleton-Lange, Norwalk, USA, 1994. 1589p.
- Grossel**, T.A. & Bricker, J.D. Principles of Clinical Toxicology, 3<sup>rd</sup> ed. Raven Press N.York, USA, p.156, 1994.

- Haddad**, L.M. et al. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3<sup>rd</sup> ed. Saunders Pub. N.York, USA, p.842-3, 1998. 1257 p.
- Hayes**, Jr W.J. & Laws, Jr. E. R. Handbook of Pesticide Toxicology, CRC Press, N. York, USA. vol. 2, p.585-599, 1991.
- Hodgson**, E. & Levi, P. E. A Textbook of Modern Toxicology, 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier Pub. London, UK, p. 258, 1997. 496 p.
- Klaassen**, C.D. - Casarett and Doull's - Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Co.. New York USA; 1995. 1111p
- Kurtz**, P. H. Pralidoxime in the Treatment of Carbamate Intoxication. Am J. Emerg. Med., vol. 8 (1): 68-70; 1990
- Larini**, L. Toxicologia dos Inseticidas. p. 57-86, Sarvier, São Paulo; 1979. 281 p.
- Leikin**, J. B. & Paloucek, F. P. Poisoning & Drug Overdose Toxicology Handbook, 2<sup>nd</sup> ed. Lexi-Comp. Inc. Hudson , USA, p.1003-1005, 1997.
- Machemer**, L. H. & Pickel, M. Carbamates Insecticides. Toxicology 91: 29-36; 1994
- Maxwell**, I.C. et al. Effect on neuromuscular transmission of repeated administration of an organophosphorus compound metrifonate during treatment of children with urinary schistosomiasis. Neurotoxicology, 2:687-701, 1981.
- Misra**, U. K. et al. - A study of nerve conduction velocity, late responses and neuromuscular synapse functions in organophosphate workers in India. Arch. Toxicol. 61:496-500, 1988.
- Moritz**, F. et al . Acute Pancreatitis after Carbamate Insecticide Intoxication. Intensive Car Med. 20: 49-50; 1994.
- Oga**, S. Fundamentos de Toxicologia, Ed. Atheneu. São Paulo, SP, p.116, 1996.
- Proudfoot**, A.T. - Acute Poisoning 1<sup>st</sup> ed. Butterworth-Heinemann Pub. Oxford. UK, 1989. 313 p.
- Poisindex**. CD-ROM TOMES PLUS. Micromedex. Denver Co Vol 101.september 1999.
- Ray**, D. Organophosphorus esters: An evaluation of chronic neurotoxic effects. MRC Institute from Environment and Health, Spectrum Pub. , Leicester, 1998. 62 p.
- Rosati**, J.R.R. - Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados J. Bras. Med. 69 (3):73-98, 1995.
- Schwartzman**, S. Intoxicações Agudas. 4<sup>a</sup> ed. Sarvier, São Paulo; 1991. 335 p.
- Suzuki**, K. et al. A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. Human and Exper. Toxicol. 8:33-38,1989.
- Verbek**, M.M. & Sallé, H.J.A. - Effects on nervous function in volunteers ingesting mevinphos for one month. Toxicol. Appl. Pharmacol. 42:351-358, 1977.
- WHO - World Health Organization**, Paraquat and Diquat, IPCS- Environmental Health Criteria, n<sup>o</sup>. 39, 1984. 191 p.