

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SUB-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: TOXICOLOGIA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA INTOXICAÇÃO HUMANA  
POR CARBAMATOS: O PROBLEMA DO “CHUMBINHO” NO  
RIO DE JANEIRO.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde Pública, da FIOCRUZ, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre. Área de Concentração: Toxicologia, sob a orientação do Dr. Josino Costa Moreira e Marisa Moura.

ANA CLAUDIA LOPES DE MORAES

Rio de Janeiro  
1999

Moraes, Ana Claudia Lopes de

Contribuição para o Estudo da Intoxicação Humana por Carbamatos: O Problema do “Chumbinho” no Rio de Janeiro./ Ana Claudia Lopes de Moraes – Rio de Janeiro. Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ, 1999.

xv, 111 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública, Sub-Área Toxicologia) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana.

Palavras-chave: Carbamatos, Organofosforados, Aldicarb, Intoxicação, Chumbinho.

- I. Moreira, Josino Dias
- II. Moura, Marisa
- III. Fundação Oswaldo Cruz
- IV. Contribuição para o Estudo da Intoxicação Humana por Carbamatos: O Problema do “Chumbinho” no Rio de Janeiro.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SUB-ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: TOXICOLOGIA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA INTOXICAÇÃO HUMANA  
POR CARBAMATOS: O PROBLEMA DO “CHUMBINHO” NO  
RIO DE JANEIRO.

ANA CLAUDIA LOPES DE MORAES  
JOSINO COSTA MOREIRA – ORIENTADOR  
MARISA MOURA – CO-ORIENTADORA

Aprovada em 17 de dezembro de 1999, pela Banca Examinadora:

---

Dr. Josino Costa Moreira - Orientador  
FIOCRUZ

---

Dr. Jorge Mesquita Huet Machado  
FIOCRUZ

---

Dr. Honomar Ferreira de Souza  
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro  
1999

## DEDICATÓRIA

Aos pacientes que forneceram os dados para esta dissertação, e àqueles a que estas informações possam ajudar.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Josino Costa Moreira, meu orientador, pela inestimável ajuda.

Ao José Paravidino de Macedo Soares e Wollerita Tamar Lacerda de Macedo Soares, pelo incentivo.

Aos amigos e colegas Lúcio Mauro Alves, Fábio Borges Monteiro, Gustavo Moraes, Alfredo Fortes Unes, Roberto Leon Rabiega, Simone, Renata Oliveira, João Cláudio da S. Caetano, Rogéria Dias Moreira, Fernanda De Luca, Isabelli de O. Martins, Wladimir Tadeu B. Soares, e Edna Maria de Queiroz, que em algum momento, trabalharam comigo na tentativa de contribuir para uma melhor compreensão desta intoxicação, e para o seu controle.

À Maria Helena Machado, pela oportunidade.

À Ana Elisa Xavier de Oliveira e Dias, pelo apoio e colaboração.

À minha família, pelo incentivo.

## SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	viii
LISTA DE TABELAS .....	x
LISTA DE ANEXOS .....	xi
GLOSSÁRIO .....	xii
RESUMO .....	xiv
ABSTRACT .....	xv
<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	<b>01</b>
<b>2 – MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>06</b>
<b>3 - TOXICIDADE</b> .....	<b>08</b>
3.1 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	08
3.2 – TOXICOCINÉTICA .....	22
3.3 – TOXICODINÂMICA .....	27
3.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	36
3.4.1 - Cardiovasculares .....	39
3.4.2 - Respiratórias .....	40
3.4.3 – Neuro-comportamentais .....	41
3.4.4 - Hematológicas .....	43
3.4.5 - Gastrointestinais .....	44

3.4.6 - Dermatológicas .....	45
3.4.7 -Aparelho Genito-Urinário .....	45
3.4.8 – Metabólico .....	46
3.3.5 - DIAGNÓSTICO .....	47
3.3.6 - TRATAMENTO .....	51
3.3.6.1 – Medidas Gerais .....	52
3.3.6.2 – Medidas Específicas .....	53
<b>4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>5 - CONCLUSÕES .....</b>	<b>84</b>
<b>6 – RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>86</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	87
ANEXOS .....	94

















## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Distribuição de Casos de Intoxicações nos Anos de 1995 e 1996.....	09
Figura 2: Casos de Intoxicações Notificados ao CCIn-HUAP-UFF, Comparando os Anos de 1995 e 1996, de acordo com o Agente Envolvido.....	09
Figura 3: Gráfico Demonstrando os Agentes Envolvidos nas Intoxicações Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996.....	10
Figura 4: Distribuição dos Casos Notificados ao CCIN-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com as Circunstâncias Envolvidas. ....	11
Figura 5: Distribuição de Acordo com a Via de Intoxicação nos Anos de 1995 e 1996, nas Crianças Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF.....	12
Figura 6: Distribuição dos Casos de Intoxicação Pediátrica Notificados ao CCIn-HUAP-UFF nos Anos de 1995 e 1996.....	12
Figura 7: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, de Acordo com a Circunstância.....	13
Figura 8: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com a Idade.....	14
Figura 9: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Agente.....	15
Figura 10: Distribuição dos Casos de Tentativa de Suicídio Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Sexo.....	16
Figura 11: Gráfico Comparando as Tentativas de Suicídio com as Intoxicações Totais por Agentes, nos Anos de 1995 e 1996.....	17
Figura 12: Distribuição dos Casos de tentativa de Suicídio Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, de Acordo com a Idade.....	17
Figura 13: Distribuição dos Casos de Tentativa de Suicídio Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, de Acordo com o Sexo e o Agente.....	18
Figura 14: Gráfico Demonstrando o Total de Suicídio por Pesticidas e a Representação do “Chumbinho” Nestes Casos.....	19

Figura 15: Gráfico dos Casos de Intoxicações por “Chumbinho” Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, de Janeiro de 1997 a Junho de 1999.....	20
Figura 16: Distribuição dos Casos de Intoxicação por “Chumbinho”, de Acordo com as Circunstâncias, no Período de Janeiro de 1997 a Junho de 1999.....	20
Figura 17: Distribuição dos Óbitos por “Chumbinho” nos 385 Casos Notificados ao CCIn-HUAP-UFF, de Janeiro de 1997 a Junho de 1999.....	21
Figura 18: Esquema da Síntese e Hidrólise da Acetilcolina (ACh).....	27
Figura 19: Transmissão do Impulso pela Acetilcolina.....	30
Figura 20: Esquema Mostrando os Sítios Ativos da Enzima.....	32
Figura 21: Bloqueio dos Receptores Muscarínicos da Acetilcolina pela Atropina.....	33
Figura 22: Distribuição dos 40 Casos que Deram Entrada na Emergência com Suspeita de Intoxicação por “Chumbinho”, de Acordo com a Faixa Etária.....	62
Figura 23: Distribuição dos 40 Casos que Deram Entrada na Emergência com Suspeita de Intoxicação por “Chumbinho”, de Acordo com as Circunstâncias.....	64
Figura 24: Gráfico Demonstrando a Frequência das Manifestações Muscarínicas, Nicotínicas e do Sistema Nervoso Central nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.....	66
Figura 25: Representação Gráfica do Percentual de Alterações Laboratoriais Encontradas nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.....	73
Figura 26: Principais Alterações Laboratoriais Encontradas nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.....	75
Figura 27: Representação do Número de Óbitos nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.....	76



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos da Estimulação do Sistema Nervoso Autônomo nos Órgãos e Tecidos Humanos.....	29
Tabela 2: Sinais e Sintomas Mais Frequentes da Intoxicação Aguda por Organofosforados e Carbamatos.....	38
Tabela 3: Severidade e Prognóstico da Intoxicação Aguda por Organofosforados, Relacionado a Diferentes Níveis de Inibição da Acetilcolinesterase (AChase).....	48
Tabela 4: Sistema de Graus Proposta para Intoxicações por Organofosforados, Usado como Critério para Admissão em Unidade de Terapia Intensiva.....	49
Tabela 5: Revisão do Grau de Intoxicação por Organofosforados.....	49
Tabela 6: Manifestações Clínicas dos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”....	65
Tabela 7: Tabela Comparando os Resultados dos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho” e outros trabalhos de literatura sobre Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados.....	70

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Lista dos Principais Inseticidas Carbamatos.....	94
Anexo 2: Ficha de Atendimento Inicial dos Pacientes Intoxicados por “Chumbinho” .....	95
Anexo 3: Manifestações Clínico-Laboratoriais dos Pacientes Intoxicados Por “Chumbinho” .....	97
Tabela 1: Tabela Demonstrativa de Dados de Identificação dos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho” .....	97
Tabela 2: Tabela Demonstrando a Sintomatologia Muscarínica nos 30 Pacientes Sintomáticos Intoxicados por “Chumbinho” .....	98
Tabela 3: Tabela Demonstrando a Sintomatologia Nicotínica e do Sistema Nervoso Central nos 30 Pacientes Sintomáticos Intoxicados por “Chumbinho” .....	99
Tabela 4: Tabela demonstrando a Quantidade de Atropina, Tempo de Atropinização, Tempo de Internação, Complicações e Evolução.	100
Tabela 5: Tabela Demonstrativa das Alterações Laboratoriais dos 30 Casos de Intoxicação por “Chumbinho” .....	101
Anexo 4: Orientações Gerais para a Aplicação do Protocolo da Intoxicação Aguda por “Chumbinho” .....	102

## GLOSSÁRIO

Acetilcolina: neurotransmissor do sistema colinérgico.

Aldicarb: inseticida carbamato de alta toxicidade.

Amilase: enzima que atua a hidrólise do amido em maltose e dextrinas. A amilase presente no sangue é normalmente de origem pancreática e seu valor aumenta nas pancreatites agudas.

Anticolinesterásico: agente inibidor da colinesterase.

Broncorréia: aumento das secreções brônquicas.

Carbamatos: substâncias derivadas do ácido carbâmico, utilizadas como pesticidas. São agentes inibidores da colinesterase.

CKMB: enzima fosfoquinase, fração MB.

Colina: álcool nitrogenado que possui uma fração amônio quaternário, presente nos tecidos animais sob a forma de ésteres colínicos.

Colinesterase: enzima que atua a hidrólise da acetilcolina, inibindo assim sua ação de mediador nervoso.

CPK: creatino fosfo-quinase. Enzima muscular que atua a transformação da creatina em creatina fosfato. Pode estar elevada no infarto do miocárdio (representando acometimento do músculo cardíaco, principalmente a fração MB) e em lesões musculares.

Domissanitários: produtos químicos de uso domiciliar.

Hiperamilasemia: aumento da amilase no sangue.

Hiperlipasemia: aumento da lipase no sangue.

Lipase: enzima que atua a hidrólise de um lipídio.

Midríase: dilatação da pupila, fisiológica ou patológica.

Miofasciculações: fasciculações musculares.

Miose: constricção da pupila, fisiológica ou patológica.

Organofosforados: grupo de substâncias químicas que apresentam radical organofosforado, amplamente utilizados como inseticidas. São agentes inibidores da colinesterase.

Oximas: drogas reativadoras da colinesterase.

Protrombina: proteína sangüínea que intervém na coagulação.

Sialorréia: secreção excessiva das glândulas salivares.

Trombocitopenia: diminuição do número de trombócitos no sangue periférico.

Tromboplastina: conjunto de substâncias que intervém na coagulação do sangue, transformando a protrombina em trombina.

Xenobiótico: substância estranha ao organismo vivo.

## RESUMO

Devido à disseminação do uso de inseticidas no mundo moderno, pode-se observar uma grande ocorrência de intoxicações humanas, quer intoxicações agudas (principalmente ingestão acidental, em crianças, e tentativa de suicídio, em adultos), quer intoxicações crônicas ocupacionais. Dentre os inseticidas mais importantes na toxicologia ocupacional, clínica e de urgência, encontram-se os compostos inibidores da colinesterase, os inseticidas carbamatos e organofosforados. Tais produtos têm uma alta toxicidade, sendo bem absorvidos por todas as vias. São responsáveis por um grande número de intoxicações, muitas destas fatais. Atualmente, no Rio de Janeiro, um pesticida agrícola da classe dos carbamatos, o *Aldicarb*, tem sido usado ilegalmente (como raticida), sendo responsável por um grande número de intoxicações humanas. Dada a relevância do tema na Saúde Pública do Estado, o presente trabalho propõe-se a fazer uma caracterização epidemiológica do evento Intoxicações por “Chumbinho” no Rio de Janeiro, e uma revisão clínica, laboratorial e terapêutica a respeito do tema, seguidas de uma discussão de 40 casos que deram entrada no Serviço de Emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro, com suspeita de intoxicação por “Chumbinho”. A partir desta análise, apresenta-se uma proposta de abordagem inicial destes pacientes, tentando, desta forma, contribuir para o entendimento destas intoxicações, e para a diminuição da mortalidade referente às mesmas, além de promover um fórum de discussão sobre um tema que vem preocupando profissionais de saúde em todo o Estado.

Palavras -Chave: Carbamatos, Organofosforados, Aldicarb, Intoxicação, Chumbinho.

## ABSTRACT

In consequence of the extensive use of pesticides in the modern world, we can see a great number of human poisoning - acute (principally children accidental ingest and adult suicidal try) or cronic (occupational). Between the most important pesticides for occupational, clinical and urgency toxicology, are the cholinesterase inhibitors (carbamates and organophosphates). They have high toxicity and are well absorbed by all ways. They are responsible for a great number of poisoning, a lot of these, fatals. Nowadays, in Rio de Janeiro, na agricultural pesticide from the class of carbamates, the aldicarb, has been illegally used (as rodenticide) and is responsible for a great number of human poisoning. As we know the relevancy of the theme to the state public health, this study intend to make na epidemiologic characterization of “Chumbinho” toxic events in Rio de Janeiro, and a clinical, laboratorial and therapeutical revision, followed by a discussion of 40 cases that arrived in the Urgency Service of the Antônio Pedro University Hospital, suspecting to be caused by “Chumbinho” poisoning. From this analysis on, a purpose to initial treatment of these patients is shown; trying, this way, to contribute to the comprehension of these intoxications and diminution of their mortality relation. This report intend to promote a discussion a theme that is preoccupation for health professionals in all over the State.

Key words: Carbamates, Organophosphates, Aldicarb, Poisoning, Chumbinho.

## 1. INTRODUÇÃO

Os inseticidas carbamatos e organofosforados são compostos anticolinesterásicos, com variado grau de toxicidade para o ser humano. Estas substâncias vêm sendo amplamente utilizadas como inseticidas, fungicidas e parasiticidas na agricultura, desde a II Guerra Mundial, (Ecobichon, 1996, Soares, 1998). Atualmente, são os inseticidas mais utilizados na agricultura e nos ambientes domésticos (Singh e col, 1995). Além do amplo emprego como pesticidas, alguns organofosforados têm potencial medicamentoso, com ações que os tornariam passíveis de serem utilizados no tratamento do glaucoma e da miastenia gravis, embora sejam subutilizados, por serem medicamentos de risco, tendo sua dose tóxica próxima à dose terapêutica. Estes compostos são ainda utilizados em saúde pública no controle de vetores, como o da malária (Namba e col, 1971, Carlton, Haddad e Simpson, 1998) e vetores de outras doenças, como a dengue.

Em 1820, Lassaigne sintetizou o primeiro éster fosforado. Posteriormente, na Alemanha, o químico Michaelis evoluiu bastante a pesquisa destes compostos. Embora um grande número de organofosforados tenham sido descobertos no início do século, o conhecimento de seus efeitos deletérios só foram relatados em 1932, quando Lang e Kreuger observaram efeitos tóxicos em ratos. A descoberta resultou em um grande número de novos usos potenciais para os compostos organofosforados, incluindo o seu uso como gases neurotóxicos, chamados de “*gases dos nervos*”, os conhecidos gases de guerra *sarin*, *soman* e *tabun*, que foram usados na II Guerra Mundial. Na Guerra do Golfo, houve rumores sobre a ameaça da utilização destas armas químicas, o que

motivou a distribuição de máscaras contra gases e atropina, para a população civil (Rosati e col, 1995), e os militares, por sua vez, portavam auto-injetores contendo atropina e Pralidoxima, para tratar eventual exposição aos gases neurotóxicos (Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Recentemente, estes gases tornaram-se notórios, pelo seu uso como agentes de ataques terroristas, como o que ocorreu em 19 de março de 1995, no metrô de Tóquio, no Japão, envolvendo o gás *sarin* (Rosati e col, 1995, Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Os organoclorados eram até 1957 os compostos mais usados como pesticidas. Entretanto, a partir deste ano, levando-se em consideração a persistência ambiental dos organoclorados, o reconhecido potencial inseticida e a menor persistência ambiental dos organofosforados (OF), os organoclorados foram sendo substituídos pelos organofosforados e posteriormente, em parte pelos carbamatos (Gallo e Lawryk, 1991). Atualmente, mais de 200 organofosforados diferentes e mais de 25 carbamatos são produzidos (Rosati e col, 1995, Ecobichon, 1996) e comercializados, sendo a principal classe de pesticidas utilizada nos Estados Unidos e em todo o mundo, movimentando bilhões de dólares anualmente (Saadeh e col, 1996, Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

A Organização Mundial de Saúde estima que ocorrem cerca de aproximadamente três milhões de envenenamentos humanos por pesticidas por ano, em todo o mundo, e cerca de mais de 220.000 mortes. Em países em desenvolvimento, como o Sri Lanka e a Índia, alarmantes números de intoxicações e óbitos são relatados (Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Estes envenenamentos têm se tornado um dos maiores problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento (Saadeh e col, 1996).

Os envenenamentos por carbamatos e organofosforados são desta forma, um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, nos quais ocorrem os maiores índices de morbidade e mortalidade relativa a estes produtos (Saadeh e col, 1996). Nestes países, há dificuldades técnicas para o manejo destes pacientes, que inclui dificuldade para a análise da quantidade e do tipo de agente, ou para a dosagem da atividade da enzima colinesterase, que é inibida nestes envenenamentos, e que nem sempre estão disponíveis na rotina clínica; além do suporte ventilatório, muitas vezes necessário, e que normalmente só é possível em grandes



hospitais. Há portanto, uma necessidade urgente de esforços para regular o uso e sensibilizar as autoridades de saúde, com relação aos riscos destes produtos, e para instituir medidas para prevenir o aumento destes envenenamentos. Os médicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar precocemente o problema, que pode ser fatal, a menos que seja corretamente diagnosticado e tratado (Saadeh e col, 1996).

Dentre os indivíduos expostos acidentalmente a estes produtos, estão os que manipulam estas substâncias nos seus ambientes de trabalho, aqueles que se expõem por falta de higiene, ou por contaminação direta de alimentos, ou por ingestão acidental. Existe ainda, a contaminação voluntária, como tentativa de suicídio (Larini, 1993, Bardin e col, 1994, Alves e col, 1997, Soares, 1998), que é extremamente expressiva (Saadeh e col, 1996, Lifshitz e col, 1997, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). A toxicidade destes produtos varia enormemente, sendo os de maior toxicidade usados como gases de guerra e na agricultura, os de toxicidade intermediária, como inseticidas para animais, e os de mais baixa toxicidade, podem ser usados como inseticidas domésticos (Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Sabe-se que no Rio de Janeiro, a ocorrência destas intoxicações é uma constante, pela utilização ilegal do carbamato *aldicarb* como raticida (Fuzimoto e col, 1991, Lima, 1995, Rosati e col, 1995, Moraes e col. 1995, Moraes e col. 1998). O *aldicarb* é o carbamato de maior toxicidade disponível no mercado (Machemer e Pickel, 1994, Burgess, 1994, Anexo 1), não tendo liberação para a sua produção no país. No Brasil, o *aldicarb* pode apenas ser comercializado para fins agrícolas (Moraes e col, 1998). Entretanto, a partir de 1989 começaram a aparecer nos grandes hospitais de emergência do Rio de Janeiro e adjacências, casos crescentes de intoxicação aguda por inibidor da colinesterase desconhecido, com inúmeros óbitos. Após investigações, descobriu-se que se tratava do pesticida *aldicarb*, que estava sendo de alguma forma, desviado do seu uso legal. Tal produto é largamente vendido pelo comércio informal do Grande Rio, com o nome de "Chumbinho"(Moraes e col. 1998). Recentemente há indícios de que esteja havendo associação do *aldicarb* com outros carbamatos e organofosforados no "Chumbinho" (Moraes e col, 1998). Informações recentes obtidas através da rede de Centros de Controle de Intoxicações, mostram que o uso do "Chumbinho" já se difundiu para outros estados.

O Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro (CCIn-HUAP-UFF) notificou 385 casos de intoxicações por “Chumbinho”, no período de janeiro de 1997 a junho de 1999, com 12,46% de óbito (Martins, 1999). O “Chumbinho” é o principal agente envolvido nas tentativas de suicídio, sendo também relevante nas intoxicações pediátricas (Alves e col, 1997). O CCIn-HUAP-UFF desde o final da década de 80 vem acompanhando estes pacientes, buscando uma maior compreensão do evento clínico e epidemiológico, além de promover seminários em grandes hospitais de urgência, prestando esclarecimentos sobre a conduta nestas intoxicações, difundindo sua experiência no manejo das mesmas.

Estes agentes atuam inibindo a enzima acetilcolinesterase (AChase), responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina, na fenda sináptica. Estas intoxicações em geral são graves, com elevados índices de mortalidade, (Moraes e col. 1995, Singh, 1995), podendo chegar a 20% dos pacientes (Tsao e col, 1990, Noura, 1994). A alta mortalidade tem sido relacionada ao diagnóstico tardio e à conduta inadequada (Zwiener e Ginsburg, 1988, Tsao e col, 1990, Singh e col, 1995). Os médicos tendem a administrar doses insuficientes do antídoto, a atropina (Zwiener e Ginsburg, 1988), uma vez que as doses preconizadas são cinco a 10 vezes maior do que as utilizadas com outras finalidades terapêuticas (Milby, 1971, Mortensen, 1986). A abordagem médica inicial deve ser rápida e adequada, pois a rapidez no diagnóstico e precocidade do tratamento é determinante na evolução dos casos (Singh e col, 1995).

Diante das razões explicitadas acima, da relevância do tema para a Saúde Pública do Rio de Janeiro, e da necessidade de diminuir a morbi-mortalidade relativa a estas intoxicações, além de combater este comércio ilegal do “Chumbinho”, optou-se por fazer uma caracterização epidemiológica e revisão clínico-terapêutica a respeito do tema, e propor, baseado na experiência do Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro, na análise da literatura e dos casos estudados, um protocolo de abordagem inicial dos pacientes intoxicados com “Chumbinho”, baseado em critérios clínicos. A revisão de literatura inclui os carbamatos e organofosforados, porém com destaque aos primeiros, uma vez que a proposta é se estudar e promover um fórum de discussão sobre o evento intoxicações por “Chumbinho” no Rio de Janeiro, e os agentes mais importantes no caso são os

carbamatos, especialmente o *aldicarb*. Os organofosforados entretanto, serão estudados também, de modo sucinto, pela necessidade do diagnóstico diferencial, para fins de avaliação do tratamento, e da possibilidade de associação destes no “Chumbinho”, que tem sido relatada desde de 1995 (Rosati e col, 1995; Moraes e col, 1995, Moraes e col, 1998). Também serão apresentados dados referentes à ocorrência e comportamento destas intoxicações no Estado.

O presente trabalho pretende então, contribuir com a experiência acumulada no Hospital Universitário Antônio Pedro, e ser parte integrante de um conjunto de ações, para a diminuição da morbi-mortalidade relativa a estas intoxicações.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia inicial de trabalho consistiu de uma vasta revisão bibliográfica da literatura científica, sobre intoxicações por inseticidas inibidores da colinesterase (carbamatos e organofosforados), centralizando-se nos aspectos da intoxicação aguda, apenas fazendo alusão aos aspectos crônicos e tardios das intoxicações. O enfoque principal é dado aos carbamatos. O levantamento foi feito a partir da base de dados MEDLINE. No intuito de demonstrar um perfil epidemiológico destas intoxicações, partiu-se de um levantamento dos casos de intoxicações agudas notificados ao Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro (CCIn–HUAP–UFF) nos anos de 1995 e 1996, demonstrando a representação do “Chumbinho” nestas, além do levantamento de todas as intoxicações por “Chumbinho” notificadas de janeiro de 1997 a junho de 1999. A partir daí, pode-se observar a importância das intoxicações por “Chumbinho” no quadro da Toxicologia de Urgência do Grande Rio, tomando por base então, as intoxicações notificadas ao CCIn–HUAP–UFF, sejam no próprio Hospital, ou em outras unidades de saúde que tenham notificado algum caso, via telefone.

Posteriormente, partiu-se para um estudo retrospectivo de 40 os casos de indivíduos de ambos os sexos, sem discriminação de idade, que deram entrada na emergência do HUAP, com suspeita de intoxicação por “Chumbinho”, selecionados aleatoriamente. Foi elaborada uma ficha de coleta dos dados dos prontuários de atendimento de emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro (BE: Boletim de Emergência), privilegiando os aspectos considerados mais importantes para a discussão. A ficha de coleta dos dados pode ser observada no Anexo 2. O grupo foi formado por 40 pacientes, sendo destes, 22

mulheres (55%) e 18 homens (45%). Os pacientes foram identificados pela letra P, seguida de um número. A faixa etária variou entre 01 (um) e 64 anos, sendo melhor discriminada no Capítulo Resultados e Discussão e nos Anexos 3 e 4.

O protocolo de coleta de dados foi montado a fim de se obter dados de identificação da população estudada, divididos em quatro partes: 1) Dados referentes ao indivíduo, como sexo e idade, além das circunstâncias envolvidas (suicídio, acidente, e outros), a via utilizada na intoxicação, e o ambiente (rural/urbano); 2) Dados do comportamento clínico da intoxicação, como sinais e sintomas encontrados e sua frequência, além do aspecto do líquido do lavado gástrico; 3) Dados referentes ao tratamento efetuado; 4) Alterações laboratoriais encontradas (Anexo 2).

A partir da análise dos dados coletados, pode-se observar que 10 pacientes deram entrada na emergência assintomáticos ou oligossintomáticos, não necessitando de tratamento específico. Desta forma, estes pacientes foram avaliados com relação apenas ao item 1 acima. Os demais pacientes (30 pacientes), que apresentavam sintomatologia exuberante, foram avaliados com relação aos 4 itens acima.

Os dados dos 30 pacientes selecionados foram então trabalhados e comparados com outros estudos. A caracterização do grupo pode ser observada no Capítulo Resultados e Discussão e no Anexo 4. A partir desta comparação, foi possível fazer considerações clínicas e laboratoriais, que culminaram na elaboração de um protocolo de atendimento, que visa facilitar o diagnóstico clínico destas intoxicações e nortear o tratamento inicial, diminuindo a morbi-mortalidade referente às mesmas. O protocolo pode ser observado no Anexo 5.

### **3. TOXICIDADE**

Neste capítulo, será abordada a toxicidade dos inseticidas inibidores da colinesterase, nos aspectos: a) Aspectos Epidemiológicos; b) Toxicocinética e Toxicodinâmica; c) Manifestações Clínicas; d) Diagnóstico e Tratamento das Intoxicações.

#### **3.1 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

A fim de demonstrar as intoxicações no Rio de Janeiro, e salientar a importância das intoxicações por “Chumbinho” no Grande Rio, optou-se por retratar dados da estatística do Centro de Controle de Intoxicações (CCIn) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), da Universidade Federal Fluminense (CCIn-HUAP-UFF), que notificou um total de 2.403 casos de intoxicações exógenas agudas nos anos de 1995 e 1996, sendo que cerca de 42,0% foram intoxicações pediátricas (Figura 1).

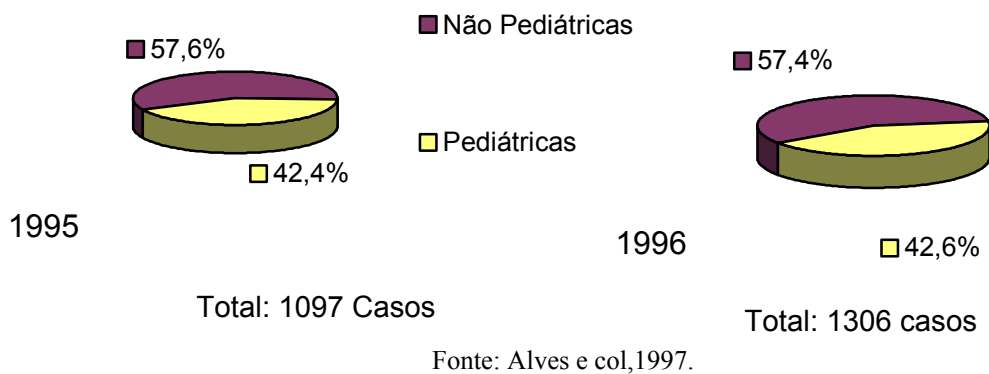


Figura 1: Distribuição de Casos de Intoxicações nos Anos de 1995 e 1996.

Do total de 2.403 casos notificados ao CCIn-HUAP-UFF, nos anos de 1995 e 1996, pode-se observar, que os agentes mais freqüentemente envolvidos tem um padrão de repetição, como pode ser confirmado na Figura 2. A Figura 3 agrega os dois anos. Os gráficos mostram que nos dois anos os principais agentes envolvidos, quando agrupados, em ordem de freqüência são: medicamentos, produtos domissanitários e pesticidas (agropecuários, domésticos e raticidas, em ordem decrescente).

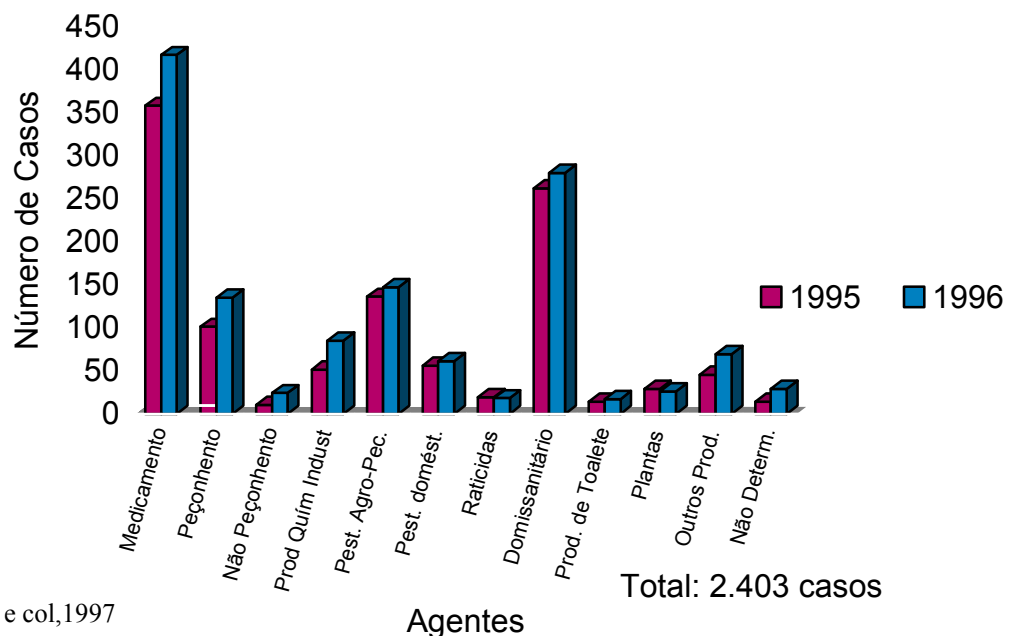
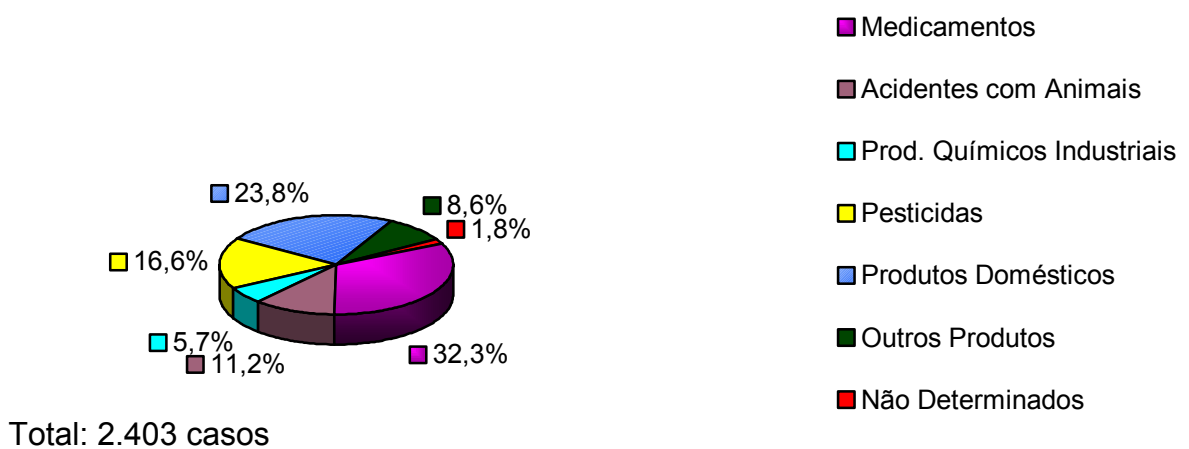


Figura 2: Casos de Intoxicação Notificados ao CCIn-HUAP-UFF, Comparando os Anos de 1995 e 1996, de acordo com o Agente Envolvido.

Chama a atenção o fato de pesticidas agropecuários serem os principais no grupo dos pesticidas. Sabe-se que a relevância da ocorrência destes pesticidas deve-se ao carbamato *Aldicarb*, desviado de seu comércio legal e vendido como “Chumbinho”, como será discutido posteriormente.

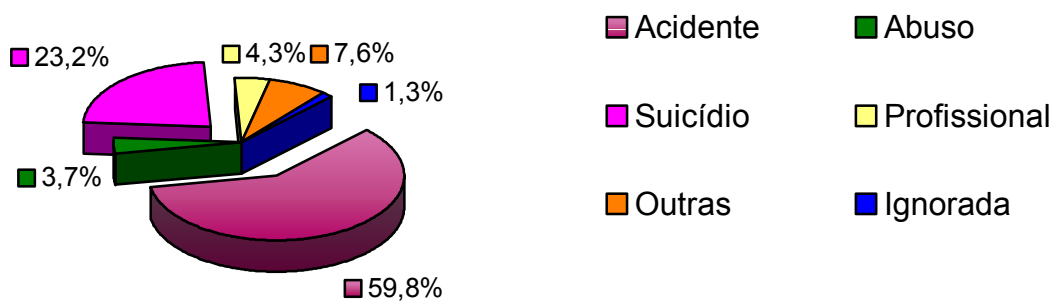


Fonte: Alves e col, 1997.

Figura 3: Gráfico demonstrando os agentes envolvidos nas intoxicações notificadas ao CCIn-HUAP-UFF nos anos de 1995 e 1996.

A Figura 4 demonstra as circunstâncias envolvidas nas intoxicações notificadas ao CCIn nos anos de 1995 e 1996. Pode-se observar que a principal circunstância é a acidental, seguida da tentativa de suicídio. O baixo índice de 4,3% de intoxicações ocupacionais possivelmente deve-se ao fato da reconhecida subnotificação, além do fato de que muitas vezes um paciente dá entrada na emergência com um quadro de intoxicação ocorrido no ambiente de trabalho (um acidente ofídico, por exemplo), e não é reconhecido pelos profissionais como acidente de trabalho, mas apenas como um acidente.





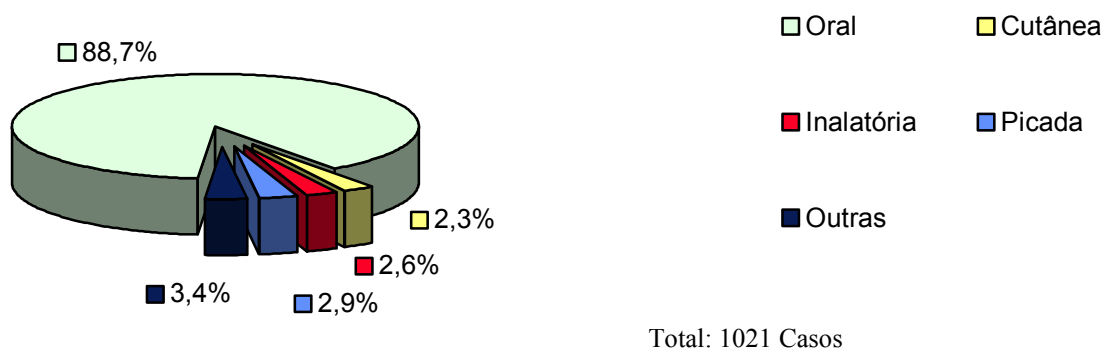
Alves e col, 1997.

Total: 2.403 casos

Figura 4: Distribuição dos casos notificados ao CCIn-HUAP-UFF nos anos de 1995 e 1996, de acordo com as circunstâncias que envolveram os envenenamentos.

Sabendo-se que a maior parte das intoxicações acidentais ocorrem na infância, são então, as intoxicações pediátricas e as tentativas de suicídio os dois pontos de maior relevância. Discorreremos rapidamente sobre os dados do CCIn-HUAP-UFF nos referidos anos, envolvendo as intoxicações pediátricas e as tentativas de suicídio com produtos químicos.

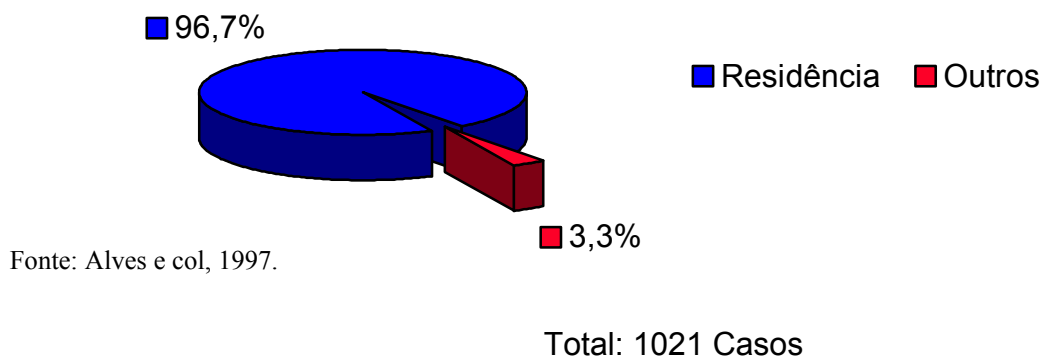
Com relação à via de intoxicação, pode-se observar que a via oral é a responsável pela maioria das intoxicações pediátricas. (Figura 5)



Fonte: Alves e col, 1997.

Figura 5: Distribuição de Acordo com a Via de Intoxicação nos Anos de 1995 e 1996, nas Crianças notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF.

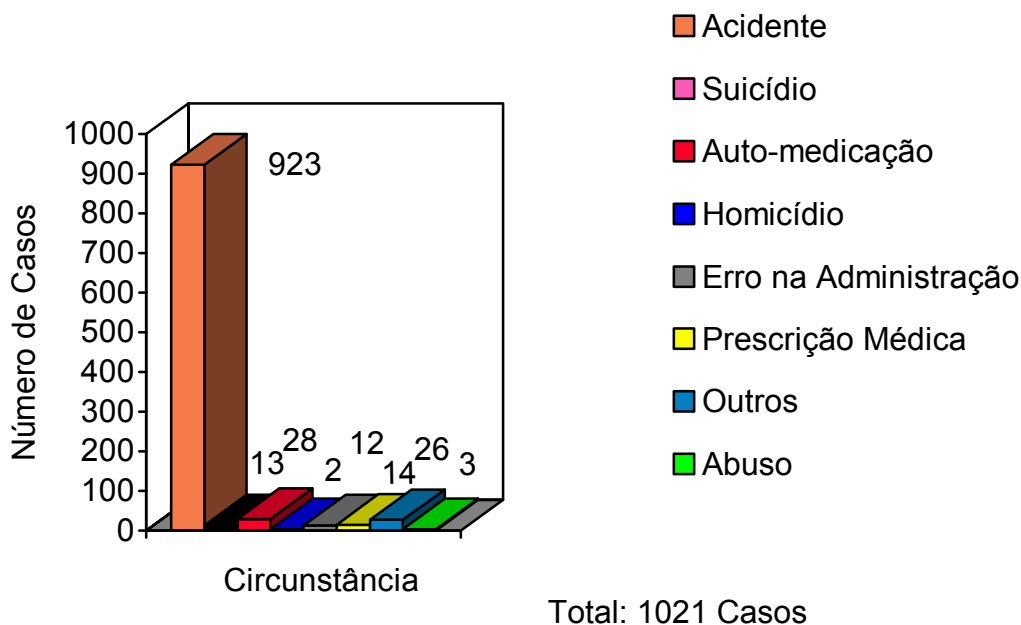
Chama atenção o fato da quase totalidade das ocorrências terem sido na residência (96,7%), em detrimento de outros locais, como creches, escolas, etc. (Figura 8). A principal via envolvida foi a via oral, e a maior parte das intoxicações foram acidentais. Pode-se concluir então, que a maioria destas ocorrências poderia ser perfeitamente evitada, com medidas simples que incluem duas palavras: educação e proteção (Figuras 5 e 6).



Fonte: Alves e col, 1997.

Figura 6: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Local de Ocorrência.

Com relação às circunstâncias envolvendo as intoxicações, a acidental foi a mais significativa estatisticamente, representando 923 casos num total de 1.021. Entretanto, embora menos significativa estatisticamente, chama a atenção a ocorrência de tentativa de suicídio (13 casos) em menores, além da ocorrência de auto-medicação (28 casos – entendendo-se que a mãe administrou sem prescrição médica), e homicídio (2 casos) (Figura 7). Estas circunstâncias merecem uma maior atenção, com medidas de prevenção mais complexas.

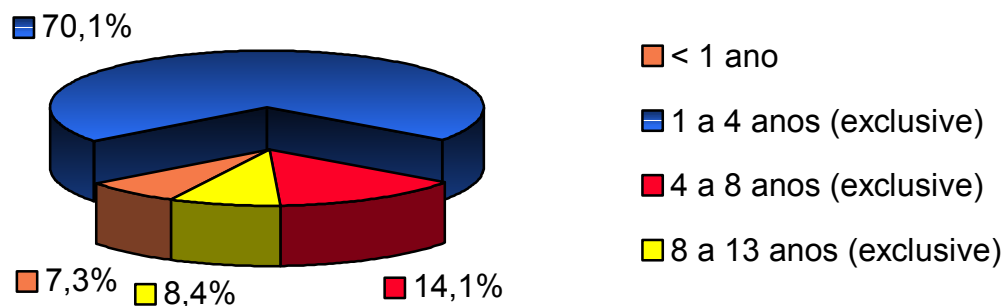


Fonte: Alves e col, 1997.

Figura 7: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com a Circunstância Envolvida.

Quanto à distribuição dos casos por idade (Figura 8), a maior parte corresponde à faixa etária de 1 a 4 anos (70,1%), seguida de 4 a 8 anos (14,1%), 8 a 13 anos (8,4%) e menores que 1 ano (7,3%). São crianças recém-nascidas, lactentes e crianças na

primeira infância, que na verdade, não deveriam, de forma alguma, ter acesso a produtos químicos.

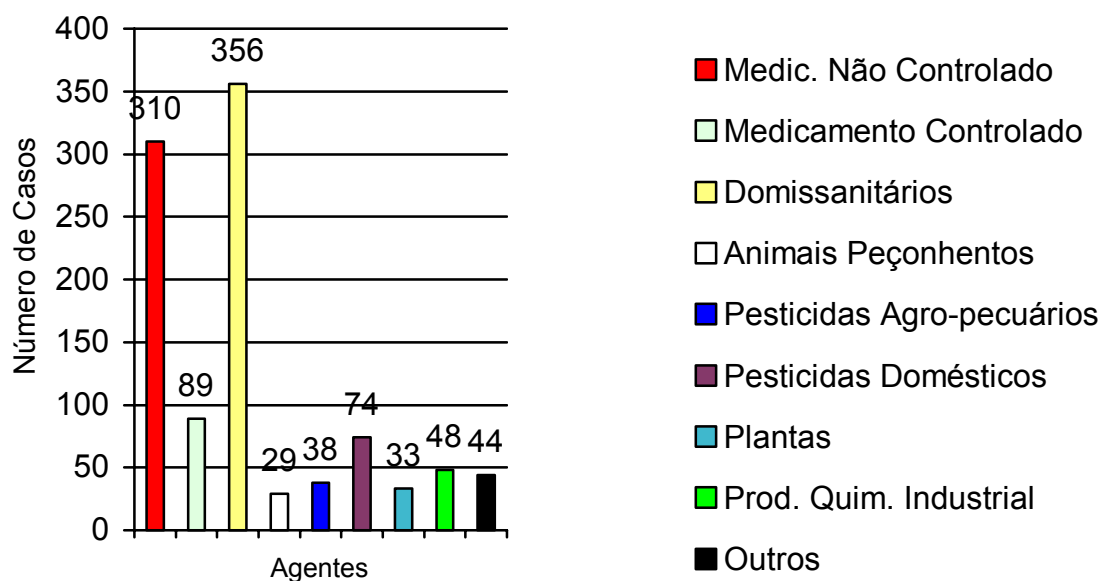


Fonte: Alves e col 1997.

Total : 1021 casos

Figura 8: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com a Idade.

Os agentes mais freqüentemente envolvidos foram produtos domissanitários (356 casos), medicamentos não controlados (310 casos), medicamentos controlados (89 casos), pesticidas domésticos (74 casos), produtos químicos industriais (48 casos), pesticidas agropecuários (38 casos). Sabe-se que parte dos pesticidas domésticos correspondem à classe dos carbamatos ou organofosforados, além de que a totalidade das ocorrências com os pesticidas agropecuários correspondem a intoxicações por “Chumbinho” (carbamato Aldicarb), pesticida agropecuário desviado ilegalmente para uso como raticida (Figura 9) (Moraes, 1995).



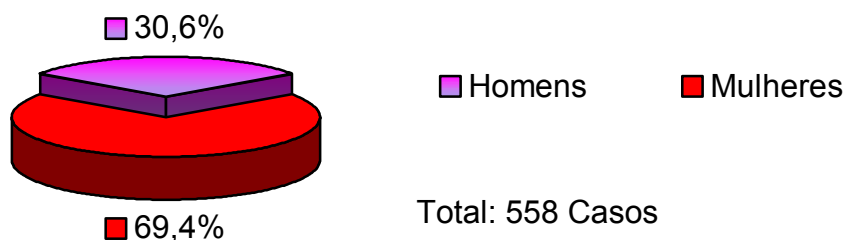
Fonte: Alves, 1997.

Total: 1021 Casos

Figura 9: Distribuição dos Casos de Intoxicações Pediátricas Notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Agente.

É relevante o fato de que crianças tenham acesso a produtos tão tóxicos quanto medicamentos controlados e pesticidas, além de outros produtos, como domissanitários (que incluem produtos cáusticos, como cloro e soda cáustica), plantas tóxicas e produtos químicos industriais.

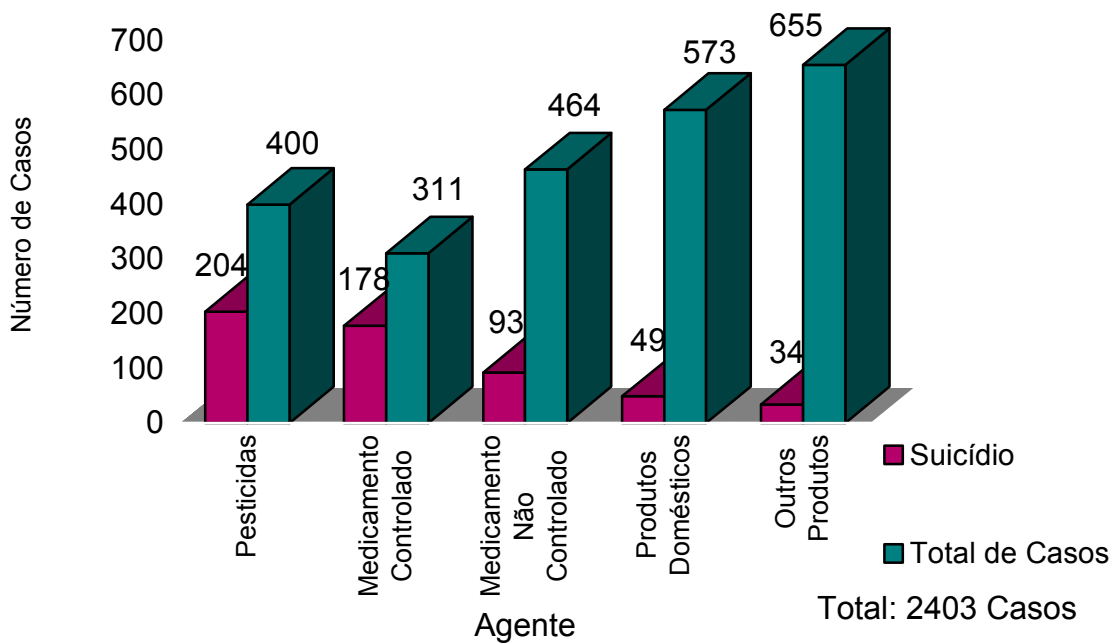
Com relação às tentativas de suicídio, é importante observar alguns pontos, como por exemplo, a distribuição por sexo (Gráfico 10). Apesar da maior representação do sexo feminino nas tentativas de suicídio envolvendo produtos químicos, a ocorrência no sexo masculino é bastante relevante.



Fonte: Alves, 1997.

Figura 10: Distribuição dos Casos de Tentativas de Suicídio Notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Sexo.

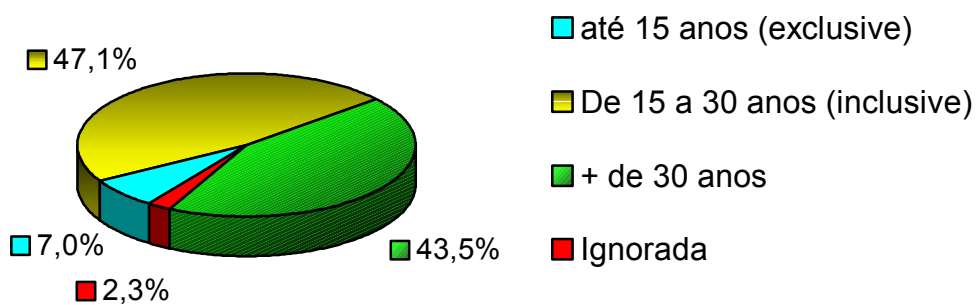
Com relação à ocorrência, pode-se observar comparando os anos de 1995 e 1996, que os pesticidas estão em primeiro lugar nas tentativas de suicídio. Ainda são importantes quando se observa o total de intoxicações por agente (Figura 11).



Fonte: Alves, 1997.

Figura 11: Gráfico comparando as Tentativas de Suicídio com as Intoxicações Totais por Agente, nos Anos de 1995 e 1996.

Outro item relevante é quanto à faixa etária de maior ocorrência. A distribuição das tentativas de suicídio notificadas ao CCIn, de acordo com a faixa etária pode ser observado na Figura 12. Chama a atenção a significativa ocorrência em adulto jovem, e principalmente a ocorrência em menores de 15 anos.

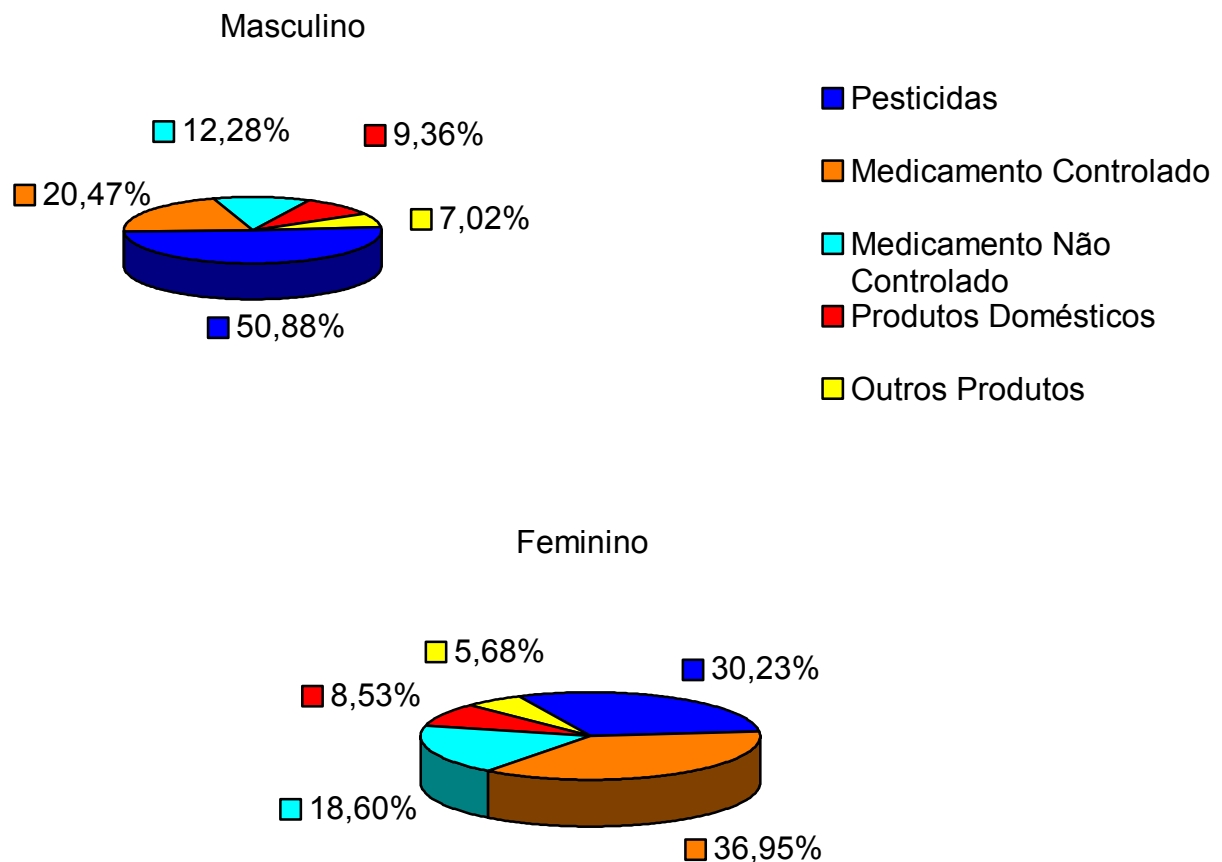


Fonte: Alves e col, 1997.

Total: 558 Casos

Figura 12: : Distribuição dos Casos de Tentativas de Suicídio Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de acordo com a Idade.

Se compararmos os agentes envolvidos e sua ocorrência por sexo, teremos, como pode-se observar no Figura 13, que os homens tentam suicídio preferencialmente utilizando pesticidas, seguido de medicamentos controlados, enquanto as mulheres usam mais os medicamentos controlados, seguidos dos pesticidas. De qualquer forma, os pesticidas estão entre os principais agentes envolvidos nas tentativas de suicídio em ambos os sexos.

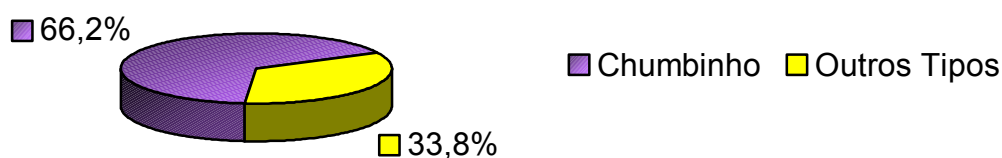


Fonte: Alves, 1997.

Figura 13: : Distribuição dos Casos de Tentativas de Suicídio Notificadas ao CCIIn-HUAP-UFF, nos Anos de 1995 e 1996, de Acordo com o Sexo e o Agente.



Dentre os pesticidas utilizados nas tentativas de suicídio merece destaque o “Chumbinho”, principal agente isolado implicado nestas ocorrências (Figura 14). O “Chumbinho” é sozinho responsável por 66,2% dos casos, sendo todos os demais pesticidas de uso agrícola ou domiciliar, responsáveis pelos 33,8% restantes.



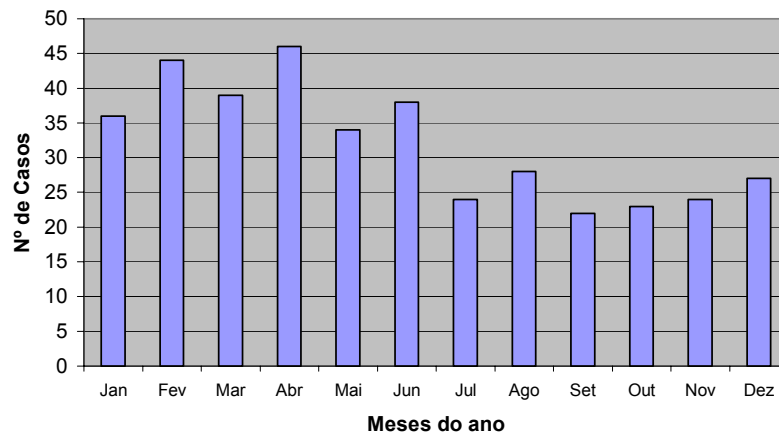
Total: 204 Casos

Fonte: Alves, 1997.

Figura 14: Gráfico Demonstrando o Total de Tentativas de Suicídio por Pesticidas e a Representação do “Chumbinho” Nestas Tentativas, nos Anos de 1995 e 1996.

O CCIn-HUAP-UFF notificou um total de 385 casos de intoxicações por “Chumbinho” (incluindo pacientes fora e dentro do HUAP), de janeiro de 1997 a junho de 1999, com um índice de mortalidade de 12,46%.

O Gráfico 15 demonstra estas intoxicações distribuídas nos meses dos anos. É importante salientar que o primeiro semestre inclui dados dos três anos, enquanto o segundo semestre inclui dados de dois anos.

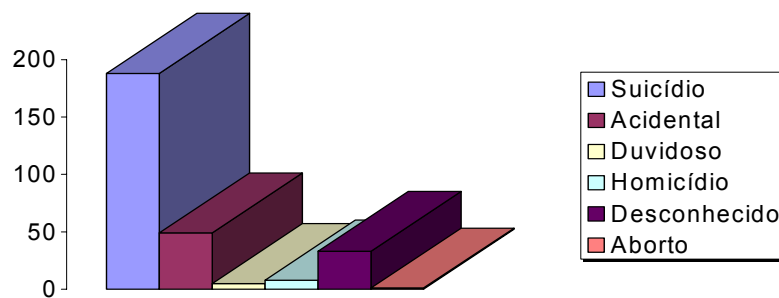


Total: 385 casos

Fonte: Martins, 1999.

Figura 15: Gráfico dos Casos de Intoxicações por "Chumbinho" Notificados ao CCIIn-HUAP-UFF, entre Janeiro de 1997 a Junho de 1999.

Pode-se observar através da Figura acima, que estas intoxicações são uma constante durante todo o ano. As circunstâncias envolvidas foram, em ordem de freqüência: suicídio, acidental, duvidoso, homicídio, desconhecido e abortamento, como pode ser melhor observadas na Figura abaixo.



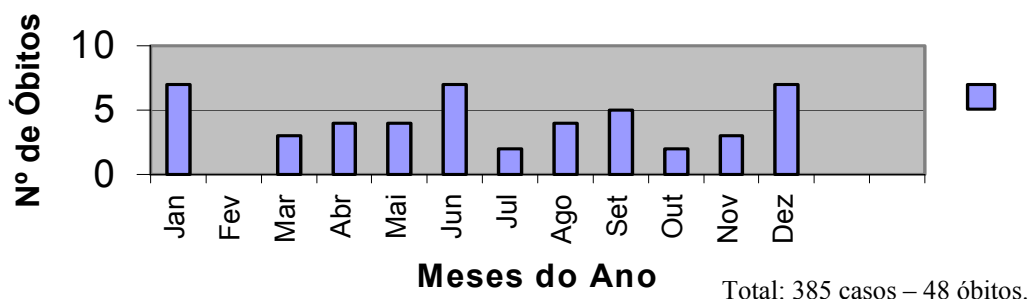
Total: 284 casos

Fonte: Martins, 1999.

Figura 16: Distribuição dos Casos de Intoxicação por "Chumbinho", de Acordo com as Circunstâncias, no Período de Janeiro de 1997 a Junho de 1999.

Este gráfico é de suma importância, porque além de demonstrar a larga utilização do “Chumbinho” nas tentativas de suicídio, demonstra também outros perigosos usos, como na tentativa de homicídio e abortamento.

Outro dado de extrema relevância é a alta mortalidade destas intoxicações, chegando, neste período, a 12,46%. O número de óbitos é distribuído pelos meses dos anos na Figura 17.



Fonte: Martins, 1999.

Figura 17: Distribuição dos Óbitos por “Chumbinho” nos 385 Casos Notificados ao CCIn-HUAP-UFF, de Janeiro de 1997 a Junho de 1999.

Estes dados mostram de forma clara, a relevância destas intoxicações na Saúde Pública do Estado do Rio de Janeiro, tanto pela sua ocorrência, quanto pelo potencial letal do “Chumbinho”. Preocupa muito a sua difusão, não só no uso doméstico como raticida, como também na sua utilização nas tentativas de suicídio, e ainda outros usos, como homicídio e abortamento. Desta forma, torna-se de suma importância a melhor compreensão clínico-terapêutica das intoxicações, assim como a adoção de medidas de controle.

### 3.2 – TOXICOCINÉTICA

A toxicocinética dos inibidores da colinesterase será genericamente descrita a seguir, com ênfase nos carbamatos.

Os carbamatos são derivados do ácido carbâmico (*monoamida do ácido carbâmico*). Os derivados do ácido carbâmico são substâncias reconhecidas como altamente eficientes quanto à ação praguicida, principalmente inseticida. Os compostos deste grupo apresentam as seguintes características: 1) alta atividade inseticida; 2) baixa ação residual, devido à instabilidade química das moléculas; 3) baixa toxicidade a longo prazo, quando comparada com os derivados fosforados (Mídio e Silva, 1995). São exemplos: *carbaril* (Sevin<sup>®</sup>), *propoxur* (Baygon<sup>®</sup>), *aldicarb* (Temik<sup>®</sup>), *carbofuran* (Furadan<sup>®</sup>), *dimetilam e metomil* (*Lannate*) (Mortensen, 1986, Midio e Silva, 1995, Soares, 1998). Atuam como inseticidas. Podem ser absorvidos por via oral, respiratória e dérmica (Lima, 1996, Moraes, 1998). A toxicidade dos carbamatos é grandemente influenciada pelo veículo e pela via de exposição (Baron, 1991). Uma vez absorvido, os carbamatos são rapidamente distribuídos aos tecidos e órgãos. O metabolismo e a eliminação são relativamente rápidos, e não há evidências de haver bioacumulação de carbamatos (Baron, 1991, Macheimer e Pickel, 1994).

São utilizados como agrotóxicos ou produtos fitossanitários, e alguns, de toxicidade mais baixa, são também empregados em formulações de inseticidas para uso doméstico (Mendes, 1995; Morgan, 1998; Soares, 1998). Carbamatos são ésteres que tem sua estrutura comum e dois radicais, R e R' onde R é um álcool, oxima, ou fenol e R' um hidrogênio ou um grupo metil. (Baron, 1991):

Estruturalmente, são diferentes dos organofosforados (OF), funcionando porém de forma similar, fazendo uma ligação no sítio da enzima colinesterase, nas junções sinápticas. O fato da inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser de mais curta duração é uma das diferenças destes dois grupos de compostos (Ford, 1993; Jeyaratnam e Maroni, 1994; Morgan, 1998; e Mendes, 1995, Soares, 1998).

A toxicocinética destas substâncias pode ser resumida como descrito a seguir.

Os inseticidas organofosforados (OF) e carbamatos são absorvidos pelo organismo, pelas vias oral, respiratória e cutânea (Jeyaratnam e Maroni, 1994, Machemer e Pickel, 1994, Mendes, 1995, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). A toxicidade dos carbamatos é grandemente influenciada pelo veículo e pela via de exposição, e a importância destes fatores varia de acordo com o composto envolvido. Os carbamatos são rapidamente absorvidos durante a passagem pelo trato gastrointestinal. Na exposição dérmica, não só o veículo, como condições ambientais influenciam na absorção (Baron, 1991).

A absorção por via oral ocorre nas intoxicações agudas acidentais, nas tentativas de suicídio e intoxicações por contaminação alimentar e ocupacional, tendo relevância também em trabalhadores que fumam durante o trabalho. A principal via implicada nos casos atendidos nos serviços de emergência, desta forma, é a via oral (tentativas de suicídio e acidentes na infância) (Alves e col, 1997). A via dérmica contudo, é a via mais comum de intoxicações ocupacionais, seguido da via respiratória (Larini, 1993, Lima, 1996).

Após serem absorvidos, os carbamatos e seus produtos de biotransformação são rapidamente distribuídos por todos os tecidos (Baron, 1991). A concentração tende a ser maior nos órgãos e tecidos envolvidos no metabolismo do xenobiótico (Baron, 1991). Os compostos mais lipofílicos podem alcançar concentrações significativas no tecido nervoso, e/ou outros tecidos ricos em lipídios (Soares, 1998). A maioria dos carbamatos, entretanto, geralmente não causa sintomatologia exuberante a nível de SNC; e quando estes estão presentes, são considerados como sinais de gravidade (Larini, 1993).

Na biotransformação dos carbamatos, as reações de maior importância compreendem (Larini, 1993):

- 1 - Hidrólise, com a formação do ácido N-metilcarbâmico e o fenol correspondente.
- 2 - Hidroxilação do grupamento metil ligado ao nitrogênio, com formação de compostos com menor toxicidade.

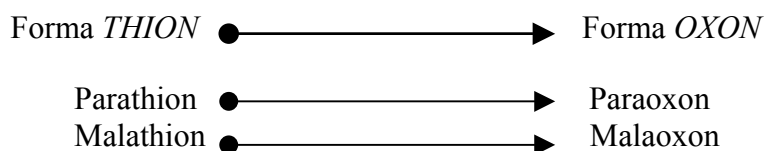
3 - Hidroxilação do anel aromático. Alguns produtos resultantes são mais tóxicos, enquanto outros são menos tóxicos, como no caso do carbaril.

4 -N- desmetilação: Esta via é considerada de importância secundária na biotransformação dos inseticidas carbamatos.

5 - Conjugação com o UDPGA ( uridil difosfato ácido alfa glucurônico) e PAPS (3-fosfoadenosina e 5- fosfosulfato), especialmente dos compostos hidroxilados.

Nos OF, a dessulfuração constitui uma das principais vias de biotransformação, levando à formação de um composto mais tóxico, ocorrendo pela transformação da ligação P=S (Fósforo=Enxofre), com a formação da forma *oxon* do inseticida. Por exemplo, enquanto o parathion etílico apresenta uma DL<sub>50</sub> (dose letal 50) aguda oral em ratos de 4,0 a 7,0 mg.Kg<sup>-1</sup>, a sua forma *oxon* (paraoxon etílico) tem uma DL<sub>50</sub> de 0,8 mg.Kg<sup>-1</sup>. Entretanto, embora haja um considerável aumento da toxicidade, esta reação de biotransformação produz compostos menos lipofílicos e, sendo assim, são menos apropriados a se depositarem nos tecidos adiposos do organismo a penetrar nas membranas celulares. As formas *oxon* geralmente são mais facilmente hidrolisadas, e portanto, mais facilmente excretadas (Larini, 1993).

Exemplos de inseticidas organofosforados com este comportamento:



Existem outras reações na biotransformação dos OF, a saber: 1) Oxidações Bioquímicas, que incluem além da dessulfuração: a) Oxidação do grupo tioéter. Embora em menor grau que a dessulfuração, esta via metabólica também resulta na formação de compostos mais ativos; b) Oxidação dos substituintes alifáticos; c) O-dealquilação. Os mecanismos enzimáticos responsáveis pela de-metilação e de-alquilação dos inseticidas organofosforados não são conhecidos, existindo evidências de que a glutathione-S-transferase possa estar envolvida; 2) Clivagem Hidrolítica. As enzimas microsômicas do fígado não somente ativam os compostos tiofosforados,

como também provocam a degradação dos mesmos por clivagem na ligação aril-fosfato. Assim, por exemplo, o parathion etílico é transformado em paraoxon etílico o qual sofre degradação produzindo ácido dietilfosfórico e p-nitrofenol. Na biotransformação do paration etílico, 85% do p-nitrofenol formado é excretado nas primeiras 6 horas após a ingestão do inseticida; 3) Redução. A redução de alguns grupamentos nitro pelos microssomas hepáticos ocorre com o composto já oxidado e também, provavelmente, com o não oxidado, através de íons do sistema NADPH-citocromo c redutase (Larini, 1993).

O metabolismo e a eliminação são relativamente rápidos, sem evidências de que ocorra bioacumulação dos carbamatos e OF (Baron, 1991). A eliminação 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 ) (Larini, 1993).

Não se observa efeitos de inibição acumulativa da enzima nas intoxicações por exposição prolongada a carbamatos, como pode ocorrer em OF, uma vez que a enzima é rápida e completamente reativada. Os carbamatos também não mostram uma tendência a se acumular nos tecidos ou no ambiente ( Machemer e Pickel, 1994).

O aldicarb é o 2-metil-2(metiltio) propionaldeído 0-(metilcarbamoil) oxima. Sua fórmula empírica é  $C_7H_{14}N_2O_2S$ , e seu peso molecular é 190.25 (Spectrum Laboratories, 1999).

O aldicarb foi introduzido nos anos 60 para controle sistêmico de uma grande variedade de pragas. É comercializado na forma de grânulos (Baron, 1991), e é propriedade da Rhône-Poulenc (Baron, 1991). O nome comercial do Aldicarb é Temik<sup>®</sup> (Mortensen, 1986; Garber, 1987; Baron, 1991; Burgess e col, 1994; Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 1999).

A toxicidade aguda do aldicarb é bastante significativa, com uma DL<sub>50</sub> oral em ratos variando entre 0,46 – 1,23 mg/Kg e DL<sub>50</sub> dérmica em ratos 3.2 – >10 mg/Kg, ambas muito menores do que os demais carbamatos, sendo portanto, classificado como extremamente tóxico, pela Classificação de Riscos, pela Organização Mundial de Saúde, como pode ser observado no Anexo 1 (Baron, 1991).

Segundo Baron (1991), a via metabólica básica do aldicarb parece ser a mesma em todas as espécies estudadas. O aldicarb é rapidamente oxidado a aldicarb sulfóxido, composto relativamente estável. Posteriormente e mais lentamente, uma pequena porção do aldicarb sulfóxido é oxidado a aldicarb sulfona. O aldicarb, aldicarb sulfóxido e aldicarb sulfona são convertidos aos correspondentes oximas e nitrilas, as quais são lentamente degradadas aos correspondentes aldeídos, ácidos e álcoois. Baron reporta-se aos estudos experimentais de Knaak e col, de 1966, que administraram doses orais [<sup>14</sup>C] aldicarb (aldicarb marcado) e observaram que a maior parte do aldicarb e seus metabólitos foram excretados nas primeiras 24 horas. Após quatro dias, mais de 95% das doses administradas foram excretadas e não se detectou resíduos nos tecidos corporais. Em outro estudo em ratos, realizado por Andrawes e col (1967), 80% da dose de aldicarb radioativamente marcado foi eliminado na urina e 4% nas fezes, nas primeiras 24 horas após a exposição. Embora resíduos foram encontrados em níveis baixos em vários tecidos, nos primeiros dias após a administração, não há indicações de que o aldicarb acumule-se no organismo ( apud Baron, 1991). Marshall e Dorough (1979) após administração de aldicarb marcado em fêmeas de ratos, cateterizou seus ductos biliares, e detectou 26% da dose na bile nas primeiras 24 horas, demonstrando que os metabólitos biliares são amplamente reabsorvidos e excretados na urina (apud Baron, 1991).



### 3.3 - TOXICODINÂMICA

Os compostos OF e carbamatos são inibidores da colinesterase, impedindo a inativação da acetilcolina (ACh), permitindo assim, sua ação mais intensa e prolongada nas sinapses colinérgicas (Schvartsman, 1991, Larini, 1993, Moraes e col, 1995, Moraes e col, 1998, Soares, 1998).

O neurotransmissor acetilcolina é sintetizada no neurônio, a partir da acetilcoenzima A e da colina, sob a influência da colina acetilase, dentro das vesículas, que estão em toda a célula, mas principalmente nas terminações axonais. É inativada por hidrólise sob ação da acetilcolinesterase, com formação de colina e ácido acético. A colina é reutilizada para nova síntese de acetilcolina e o ácido acético, para a formação da acetilcoenzima (Schvartsman, 1991, Gallo e Lawryk, 1991). (Figura 1).

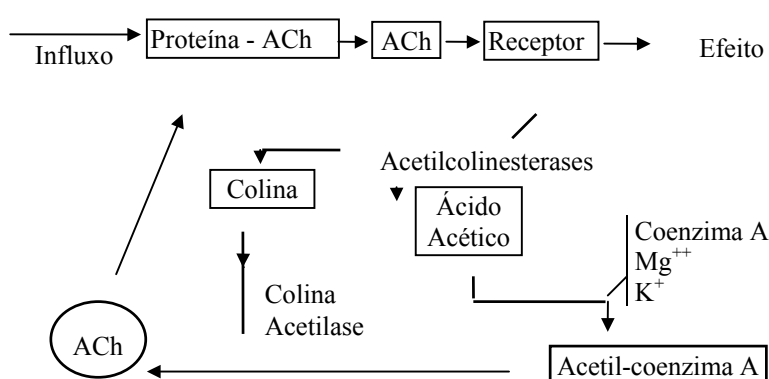


Figura 18 – Esquema da Síntese e Hidrólise da Acetilcolina (ACh). Schvartsman, 1991.

A acetilcolina (ACh) é o mediador químico necessário para transmissão do impulso nervoso nas fibras (a) pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) simpático e parassimpático; (b) as fibras parassimpáticas pós-ganglionares (órgãos efetores) e algumas fibras simpáticas pós-ganglionares (glândulas). Ainda é o transmissor neuro-humoral (c) do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural); e

(d) de algumas sinapses interneurais do Sistema Nervoso Central (SNC) (Gallo e Lawryk, 1991, Moraes e col, 1995, Moraes e col, 1998).

As fibras listadas em (a) e (b) fazem parte do SNA e a anatomia deste sistema é bem compreendida, enquanto que a anatomia das fibras do SNC não é tão clara. Em linhas gerais, pode-se dizer que o SNA é visceral, eferente, com a inervação dos músculos lisos, músculo cardíaco, e glândulas. Compõe-se de duas partes: o Sistema Nervoso Parassimpático e Simpático. Os dois sistemas diferem na função, anatomia e propriedades químicas. De um modo geral, o sistema simpático tem ação antagônica à do parassimpático em um determinado órgão, embora os dois sistemas possam ter funções paralelas. Por exemplo, nas glândulas salivares, os dois sistemas aumentam a secreção (Machado, 1987 e Gallo e Lawryk, 1991). Trabalham harmonicamente entre si na coordenação da atividade visceral, adequando o funcionamento de cada órgão às diversas situações a que é submetido o organismo. Uma das diferenças fisiológicas entre o simpático e o parassimpático é que este último tem ações sempre localizadas em um órgão ou setor do organismo, enquanto que as ações do simpático embora possam ser localizadas, em geral são difusas. Em determinadas circunstâncias, todo o sistema simpático é ativado, produzindo uma descarga em massa, na qual a medula supra-renal também é ativada, lançando no sangue a adrenalina que age em todo o organismo. Tem-se assim, uma *reação de alarme*, que ocorre em certas situações emocionais e de emergência (*Síndrome de Emergência de Cannon*) (Machado, 1987). Os efeitos da estimulação do Sistema Autônomo no órgãos e tecidos podem ser resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Efeitos da estimulação do SNA nos órgãos e tecidos humanos.

<b>Órgão ou tecido</b>	<b>Parassimpático</b>	<b>Simpático</b>
Olhos:		
Músculo radial da íris	-----	contração
Músculo circular da íris	contração	-----
Músculo ciliar	contração	-----
Glândulas:		
Sudoríparas	-----	secreção
Salivares	secreção	secreção
Lacrimais	secreção	-----
Trato respiratório	secreção	-----
Trato gastrointestinal	secreção	-----
Medula adrenal	-----	secreção
Coração:		
Ritmo no nóculo sinusal	lentifica	acelera
Período refratário, nóculo AV	aumenta	reduz
Taxa de condução atrial	aumenta	aumenta
Força de contração atrial	diminui	aumenta
Força de contração ventricular	desconhecido	aumenta
Vasos sanguíneos de:		
Músculos	-----	dilatação
Coração	constricção	dilatação
Pele	-----	constricção
Vísceras	-----	constricção
Glândulas salivares	dilatação	constricção
Tecidos eructeis	dilatação	constricção
Músculos de:		
Pelos	-----	contração
Parede intestinal	contração	relaxamento
Esfíncter	relaxamento	
Baço	-----	contração
Bexiga (fundo)	contração	relaxamento
Trígono e esfíncter da mesma	relaxamento	contração
Útero	-----	contração
Fígado		glicogenólise

Fonte: Gallo e Lawryk, 1991

As células de ambos os sistemas contêm acetilcolina, e estes ésteres mediam a transmissão do impulso nervoso através da sinapse, embora no sistema simpático haja uma grande participação da noradrenalina (Gallo e Lawryk, 1991).

Para que haja a transmissão sináptica, é necessário que a ACh seja liberada na fenda sináptica (1), ligue-se a um receptor pós-sináptico (2) e em seguida, seja hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChase) (3) ( Figura 19) ( Gallo e Lawryk, 1991, Moraes e col, 1998).

O mecanismo pode ser melhor entendido da seguinte forma: um nervo transmite um estímulo de um ponto ao outro do organismo, pela promoção de modificações na concentração de íons. Em muitos nervos, o estímulo é carregado até depois do neurônio, mediado pela acetilcolina (neurotransmissor do sistema colinérgico) (Larini, 1991). Uma frente de onda iônica chega a essa terminação nervosa e provoca a liberação de acetilcolina, que se difunde até a célula receptora, o que irá promover uma onda de excitação no receptor, transmitindo assim, o impulso nervoso. A acetilcolina após ter provocado a resposta desejada (estímulo do receptor pós-sináptico), deve ser removida (desligar-se do receptor) para permitir a recuperação do receptor para um estímulo futuro, ou para evitar que hajam respostas repetitivas e descontroladas após um único estímulo. Esta remoção é feita pela hidrólise do composto (Figura 18). A hidrólise ocorre de forma extremamente rápida, de forma a não haver acumulação da ACh na fenda. Portanto, existe uma concentração normal de acetilcolina, que é determinada pela quantidade liberada por unidade de tempo e pela quantidade destruída pela AChase (Larini, 1993). Desta forma, entende-se que a função normal da ACh depende diretamente da rapidez de sua destruição pela AChase (Gallo e Lawryk, 1991).

Quando há a inibição da AChase, ocorre um acúmulo de acetilcolina (ACh) na fenda, levando a uma hiperestimulação colinérgica (Figura 19).

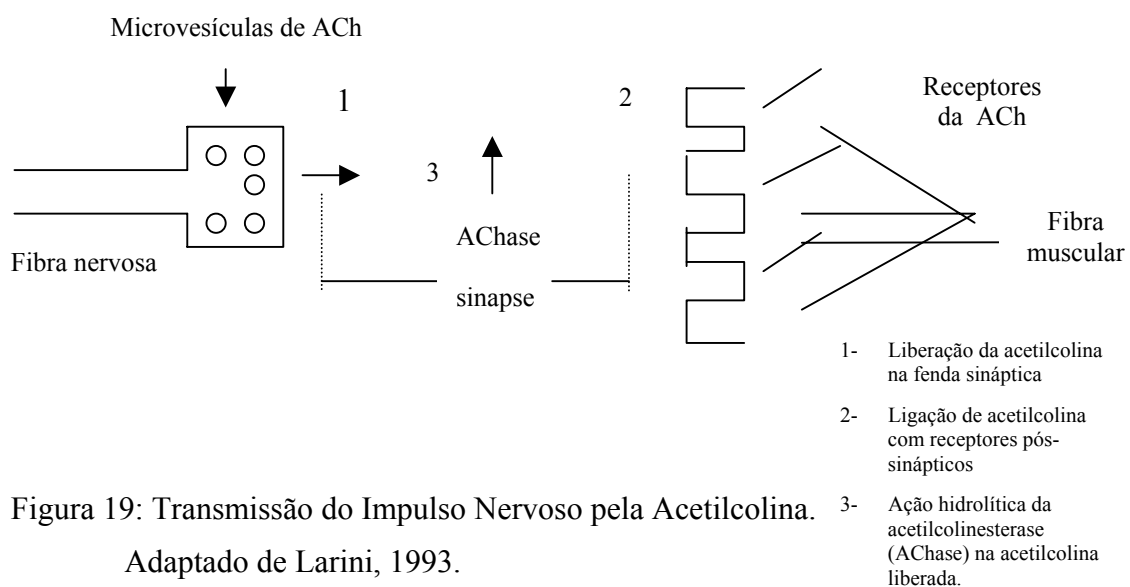


Figura 19: Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina.

Adaptado de Larini, 1993.

Há dois tipos principais de colinesterase no organismo humano (Milby, 1971, Schvartsman, 1991, Jeyaratnam e Maroni, 1994, Moraes, 1995, Soares, 1998):

A) A acetilcolinesterase, colinesterase verdadeira, colinesterase específica ou eritrocitária (AChase) - encontrada no tecido nervoso, na junção neuromuscular e nos eritrócitos. É sintetizada na eritropoiese, com renovação de 60 a 90 dias, e tem afinidade específica para a acetilcolina. Regenera-se em torno de 1% ao dia.

B) A pseudocolinesterase, colinesterase inespecífica, plasmática ou sérica (PACHase) - hidrolisa vários ésteres, entre eles a acetilcolina. Localiza-se principalmente no plasma, fígado e intestinos. Sua síntese ocorre a nível hepático e sua renovação se dá de 30 a 60 dias. Regenera-se aproximadamente 25% por dia. No SNC está presente em células gliais, mas não em neurônios.

Na superfície da colinesterase existe um centro ativo para inativação da ACh, que contém um sítio aniônico e um esterásico (Figura 20). A inibição da colinesterase por estes compostos se dá através da sua ligação com o centro esterásico da enzima, diferindo apenas o tipo de ligação (fosforilação em OF ou carbamilação em carbamatos). Tais substâncias são posteriormente hidrolisadas e a enzima regenerada (Schvartsman, 1991, Baron, 1991; Moraes e col, 1995; Soares, 1998). A taxa de regeneração varia de acordo com o composto. Se tal não ocorre, supõe-se que seja uma forma fosforilada muito estável. O que ocorre é que a inibição da enzima acetilcolinesterase pelos OF é feita inicialmente por uma ligação iônica, mas a enzima é progressivamente fosforilada por uma ligação covalente, processo que normalmente leva 24 a 48 horas para ocorrer. Tal fenômeno denomina-se “*envelhecimento*” da enzima e quando ocorre, esta não mais se regenera. O período que o fenômeno leva para ocorrer é chamado *intervalo crítico*, porque durante este tempo a administração de um antídoto que regenere a enzima, ainda é eficaz (Quinby e Wash, 1964; Mortensen, 1986; Gallo e Lawryk, 1991, Moraes e col, 1995; Soares, 1998; Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Este fato é importante na terapêutica, pois dele depende a utilização ou não de oximas (reativador da enzima). Se o processo de envelhecimento da enzima estiver completo, esta não mais poderá ser reativada, e a atividade normal da colinesterase só será reconstituída quando uma nova enzima for produzida. A recuperação da atividade enzimática pode levar até semanas para ocorrer (Carlton,

Simpson e Haddad, 1998) nos OF que levam ao “*envelhecimento*” da enzima. A efetividade das oximas é, então, diretamente proporcional à precocidade de sua administração e inversamente proporcional à taxa de “*envelhecimento*” da enzima. Tal fenômeno ocorre apenas em alguns OF (Gallo e Lawryk, 1991, Moraes e col, 1995). O processo de envelhecimento normalmente ocorre entre 24 e 48 horas, mas o gás de guerra *soman* produz um rápido envelhecimento, o que torna a terapia com pralidoxima (reativador da enzima) ineficaz (Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

A interação da acetilcolina com seu receptor ocorre por afinidade. Para que ocorra a hidrólise da acetilcolina, o centro aniônico da acetilcolinesterase atrai o nitrogênio quaternário positivo da molécula de acetilcolina, agindo de forma a fixar e orientar o substrato para que o centro esterásico possa exercer sua ação hidrolítica. Desta forma, há a interação enzima-substrato, por meio de forças eletrostáticas, interação dipolo-dipolo, interação hidrofóbica, pontes de hidrogênio e forças de van der Waals (Larini, 1993).

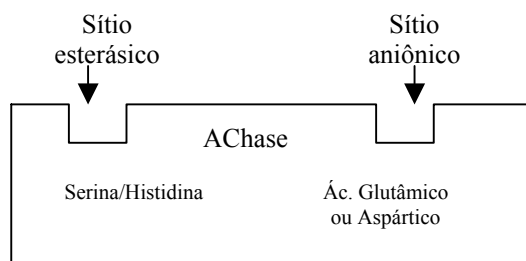


Figura 20: Esquema mostrando os sítios ativos da enzima. Adaptado de Schvartsman, 1991, e Larini, 1993.

Então, através de uma ação hidrolítica, o centro esterásico desdobra a acetilcolina em colina e na enzima acetilada, que é instável e facilmente se desdobra em ácido acético e na enzima livre. A colina produzida é reutilizada na biossíntese da acetilcolina (Figura 18) (Gallo e Lawryk, 1991). A interação dos organofosforados com a enzima, então, parece envolver somente o sítio esterásico (Gallo e Lawryk, 1991, Larini, 1993), formando um complexo estável, sendo esta estabilidade relacionada principalmente com a estrutura química do inibidor. A menos que um reativador da

enzima seja utilizado, a inibição será irreversível e somente voltará aos níveis normais quando for sintetizada uma nova enzima (Larini, 1993).

Desta forma, os OF são ditos inibidores irreversíveis da AChase, enquanto os carbamatos são ditos inibidores reversíveis (sofrem hidrólise *in vivo* em 12 a 48 horas) (Moraes, 1998; Mídio e Silva, 1995). Na verdade, este conceito de que os inseticidas carbamatos são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase não é correto, porque implicaria que o composto seria dissociado da enzima de maneira intacta, quando, na verdade, isto não ocorre. Eles se ligam covalentemente ao sítio esterásico da enzima, sendo hidrolisados de maneira similar à hidrólise da acetilcolina (Larini,1993). É correto afirmar então, que os carbamatos são ditos inibidores reversíveis da AChase, quando se compara a sua constante de hidrólise à constante dos organofosforados. Os carbamatos tem seu efeito anticolinesterásico explicado pela sua configuração química semelhante à acetilcolina (Larini, 1993).

O sulfato de atropina age por um mecanismo de competição, inibindo a ação da acetilcolina sobre o órgão efector. Apresentam uma configuração química semelhante. Esta competição ocorre apenas nos receptores **muscarínicos** e sua intensidade não é igual em todos os órgãos (Larini,1993). Desta forma, a atropina reverte apenas sintomas muscarínicos. O mecanismo de ação da atropina pode ser entendido na Figura 21.

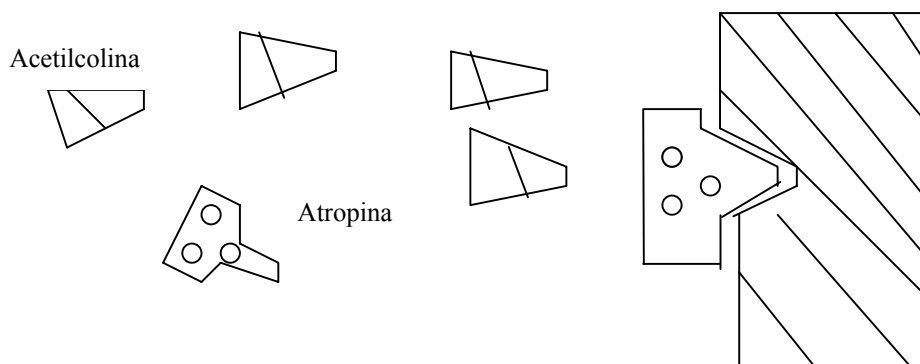


Figura 21: Bloqueio dos Receptores Muscarínicos da Acetilcolina pela Atropina. Larini, 1993.

As oximas são reativadores da enzima. No Brasil, a Pralidoxima, uma das oximas, está disponível sob o nome comercial de Contrathion (N-metil-alfa-piridilaldoxima). Estas substâncias têm a propriedade de reativar a acetilcolinesterase, eliminando a lesão bioquímica. As oximas reagem diretamente com a enzima fosforilada, restabelecendo as condições do centro ativo, por serem doadores de próton  $H^+$ , o que contribuirá para deslocar o radical fosfato da sua ligação com o centro esterásico da acetilcolinesterase (Larini, 1993).

A atividade da enzima plasmática é usualmente inibida mais rapidamente do que a AChase presente nos eritrócitos. Caracteristicamente, também se recupera mais rápido, devido à síntese de novas enzimas pelo fígado, enquanto que a recuperação da atividade dos eritrócitos é pela relativamente baixa produção de novas células (Fedossi, 1991).

Entretanto, há uma variação individual nos níveis de atividade enzimática, que devem ser considerados quando de sua avaliação. Há referência de que esta alteração seja da ordem de 15% (Fedossi, 1991). Existem ainda condições especiais que podem alterar os níveis da colinesterase, a saber (transcrito de Fedossi):

- Idade, sexo e raça – Em alguns estudos em animais, pode-se observar que fêmeas são mais susceptíveis do que os machos a estas substâncias. Entretanto, esta diferença não é relevante e é dependente da espécie envolvida (Fedossi, 1991). Outros estudos demonstram que a atividade enzimática em eritrócitos é igual em ambos os sexos, e a diferença da colinesterase plasmática de mulheres jovens equivale a 64-74% da colinesterase do homem, sendo que esta diferença diminui com a idade (Fedossi, 1991). Há referência ainda, acerca da raça alterando os níveis de colinesterase, tendo sido observado que em indivíduos negros, os níveis são mais baixos do que em brancos do mesmo sexo (Fedossi, 1991).
- Estado nutricional – Deficiências qualitativas e quantitativas na dieta produzem uma diminuição das enzimas microsossomiais. Foi demonstrado que a toxicidade oral de vários praguicidas é maior em animais mantidos com dieta deficiente em proteínas (Fedossi, 1991).



- Gestação – Estudos demonstraram que durante o período gestacional há uma alteração da atividade colinesterásica plasmática da seguinte forma: caída brusca no primeiro trimestre, com recuperação leve no terceiro trimestre, e níveis mais baixos do segundo ao sétimo dia pós-parto. No período menstrual, também se observa uma diminuição da atividade enzimática (Fedossi, 1991).
- Estados mórbidos – Os níveis de PACHase tem se mostrado diminuídos em pacientes desidratados, com úlcera duodenal, pancreatite, câncer de pulmão ou pâncreas, desnutridos, infartados, com infecção aguda ou crônica, com toxemia gravídica, dermatomiosite e anemia. Os níveis podem, ao contrário, elevar-se em paciente com diabetes, hipertensão, nefropatias, artrite e psoríase (Fedossi, 1991).
- Uso de Drogas – Certas drogas e produtos químicos podem alterar a atividade enzimática, tais como barbitúricos, fisostigmina, prostigmina, carbamatos, organofosforados, sulfonatos e sulfatos, fluoretos, oxalatos e citratos, oximas e compostos quaternários de amônia, fenotiazínicos (clorpromazina, imipramina, etc), LSD (dietilamina do ácido lisérgico), atropina, hiosciamina, escopolamina, alguns antibióticos (Streptomomicina e cloranfenicol), hormônios estrogênicos e derivados de cortisona, e albumina (em casos de transfusão). A exposição a compostos orgânicos de mercúrio, de sulfeto de carbono, sal de benzalcônio e isocianetos deprimem a atividade da AChase. Ao contrário, a exposição a organoclorados pode elevar os níveis da enzima (Fedossi, 1991).
- Genética – Um pequeno número de indivíduos tem especial susceptibilidade a certos inibidores da colinesterase, como é o caso dos caucasianos (3% destes indivíduos) e dos negros (em 1% dos indivíduos), que podem apresentar níveis baixos da atividade da colinesterase plasmática (Fedossi, 1991).
- Idade dos Eritrócitos – Foi observado em estudos, que a atividade da AChase diminui nos eritrócitos mais velhos (Fedossi, 1991).
- Fumo – Indivíduos que fumam de 1 a 30 cigarros por dia, tem uma diminuição da colinesterase plasmática (Fedossi, 1991).

Desta forma, pode-se perceber que torna-se difícil estabelecer níveis confiáveis de normalidade, ou valores médios normais da atividade enzimática, que possa ser válido para qualquer tipo de população. Por isso, recomenda-se que antes de um indivíduo se expor ocupacionalmente a este grupo de pesticidas deve fazer uma dosagem pré-exposição, para estabelecer seu próprio nível normal, que deverá ser usado como seu controle (Fedossi, 1991).

### 3.4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas clínicos começam a surgir na primeira, ou poucas horas após a absorção do tóxico e podem atingir seu máximo, inclusive com morte, dentro de algumas horas ou dias (Soares, 1998). Os inseticidas carbamatos produzem sintomatologia semelhante aos organofosforados. Entretanto, a sua toxicidade usualmente é de menor intensidade e duração (Morgan, 1998 e Mendes, 1995, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). A toxicidade aguda dos carbamatos é similar a todos os anticolinesterásicos e para todas as espécies de mamíferos. A severidade dos sintomas variam de acordo com o grau de toxicidade do produto e com a dose (Baron, 1991). O *Aldicarb* é um carbamato de toxicidade muito elevada, comparável aos organofosforados mais potentes (Machemer e Pickel, 1994, Moraes, 1998) (Anexo 1). O quadro clínico é caracterizado essencialmente por manifestações muscarínicas e nicotínicas (Mendes, 1997), podendo ter manifestações de acometimento do SNC (Ecobichon, 1996, Moraes, 1998).

O início das manifestações clínicas dependerá principalmente da via de exposição, do produto e da dose, podendo ser imediatas. Entretanto, já foi relatado um período de latência de 12 a 24 horas, em organofosforados (Jeyaratnam e Maroni, 1994, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Namba e col (1971) consideram que o intervalo é de minutos em grandes ingestões, até 20 horas, em ingestões menores, e que os sintomas iniciados mais de 24 horas após, não podem ser atribuídos diretamente ao

envenenamento agudo por organofosforados. Os primeiros sinais usualmente ocorrem 15 a 30 minutos após a administração oral (Baron, 1991). Os sintomas mais rápidos ocorrem por inalação, e os mais demorados pela exposição dérmica. Por exemplo: não raro, um paciente dá entrada em um serviço de emergência com sintomatologia de uma gastroenterite, é medicado e enviado para casa. Horas depois, retorna em insuficiência respiratória. Isto ocorre porque alguns produtos como o Parathion, precisa de algum tempo para manifestar plenamente sua toxicidade e apresentar o quadro clínico característico da intoxicação. Em contraste, o *sarin* pode produzir sintomas respiratórios em 5 minutos (Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

A hiperestimulação colinérgica produz os sinais e sintomas da intoxicação por OF. As manifestações clínicas iniciais e predominantes, usualmente são muscarínicas (Mendes, 1995, Carlton, Simpson e Haddad, 1998), seguidas de manifestações de acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e então, das manifestações nicotínicas (Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Os sintomas gastrointestinais geralmente são precoces na ingestão de OF. Exposição a aerossóis tipicamente apresenta-se com alteração respiratória e comprometimento ocular (Carlton, Simpson e Haddad, 1998)

O óbito em geral, deve-se à insuficiência respiratória, decorrente da broncoconstrição, hipersecreção pulmonar, paralisia da musculatura respiratória e ação a nível de centro respiratório (Milby, 1971, Namba e col, 1971, Mortensen, 1986, Garber, 1987, Baron, 1991). Bardin e col (1994) referem que além destas causas de óbito precoce, há ainda a depressão do Sistema Nervoso Central, crise convulsiva e arritmias. Como causa de mortalidade tardia, referem insuficiência respiratória, freqüentemente associada a infecção (pneumonia, ou sepses), ou complicações relacionadas a um tempo prolongado de ventilação mecânica e tratamento intensivo, ou ainda, por arritmia ventricular tardia.

A intoxicação por inibidores da AChase tem um quadro clínico característico, conforme indicado na Tabela 2. Entretanto, nem sempre o paciente apresenta, à entrada na emergência o quadro característico, podendo dificultar o diagnóstico para o clínico pouco familiarizado com estas intoxicações (Mortensen, 1986, Zwiener e Ginburg, 1988, Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Tabela 2: Sinais e Sintomas Mais Frequentes da Intoxicação Aguda por Organofosforados e Carbamatos.

<b>Tecidos Nervosos e Receptores Afetados</b>	<b>Locais Afetados</b>	<b>Manifestações</b>
Fibras nervosas pós-ganglionares parassimpáticas (Receptores Muscarínicos)	Glândulas Exócrinas	Sialorréia, lacrimejamento, transpiração
	Olhos	Miose, ptose palpebral, borramento de visão, hiperemia conjuntival
	Trato Gastrointestinal	Naúseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tenesmo, incontinência fecal
	Trato Respiratório	Hipersecreção brônquica, rinorréia, broncoespasmo, dispnéia, cianose
	Sistema Cardiovascular	Bradycardia, hipotensão
	Bexiga	Incontinência urinária
Fibras simpáticas e parassimpáticas (Rec. Nicotínicos)	Sistema Cardiovascular	Taquicardia, hipertensão, palidez
Nervos motores somáticos (Rec. Nicotínicos)	Músculos esqueléticos	Fasciculações, câimbras, diminuição de reflexos tendinosos, fraqueza muscular generalizada, paralisia, tremores
Cérebro (Rec. 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.

Fonte: Ecobichon, 1996.

A toxicidade dos inibidores da colinesterase nos sistemas afetados é melhor descrito a seguir.

### 3.4.1 - Cardiovasculares

Alterações no aparelho cardiovascular são freqüentes em intoxicações por carbamatos e OF (Kiss e Fazekas, 1979; Ludomirsky e col, 1982; Kiss e Fazekas, 1982, Singh, e col, 1995, Saadeh e col, 1997). Os efeitos cardiovasculares variam de acordo com o tempo de evolução da intoxicação. Inicialmente, prevalecem os efeitos da estimulação dos receptores nicotínicos, levando à taquicardia e hipertensão arterial. Posteriormente, a acetilcolina atua junto aos receptores muscarínicos e ocorre o bloqueio da transmissão ganglionar, podendo ocorrer bradicardia e hipotensão (Morgan, 1998, Ecobichon, 1996 e Schvartsman, 1991, Soares, 1998).

Devido a uma alteração na condução elétrica, causada por carbamatos, podem ocorrer alterações eletrocardiográficas, como fibrilação atrial e ventricular. Intoxicações por OF podem ser associadas com sérias e freqüentemente fatais complicações tardias, como arritmias ventriculares. Estas complicações normalmente são tardias, após a melhora do quadro respiratório e neurológico (Luzhnikov e col, 1982, apud Ludomirsky e col, 1982, Roth e col, 1993, Morgan, 1998). Luzhnikov e col descreveram pacientes com estas alterações, com índices de mortalidade de 85% e Kiss e Fazekas referem mortalidade de 56% (apud Ludomirsky e col, 1982; Kiss e Fazekas, 1982). Kiss e Fazekas (1979) referem que a impressionante freqüência de arritmias (principalmente ventricular) faz com que seja necessária a monitorização permanente destes pacientes, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Saadeh e col (1997) também reportam a freqüência das complicações cardíacas nos envenenamentos por carbamatos e organofosforados, principalmente nas primeiras horas. Correlaciona com a hipoxemia, a acidose e distúrbios hidroeletrólíticos, que seriam fatores predisponentes, e conclui que o tratamento destes pacientes em UTI poderia reduzir a mortalidade relativa a estas complicações.

Então, carbamatos e OF podem causar sérios efeitos cardíacos, incluindo lesões morfológicas no estágio agudo (Roth e col, 1993). O sucesso do tratamento inicial das intoxicações pode reduzir a extensão da lesão cardíaca. As arritmias tardias, no entanto, podem ocorrer mesmo que o tratamento da crise aguda seja adequado (incluindo o

tratamento das arritmias precoces, características desta fase). Portanto, Roth e col (1993) concordam com Saadeh e col (1997), que estes pacientes devem permanecer monitorizados mesmo após a resolução dos sintomas agudos, pois a identificação precoce de alterações no ECG pode diminuir a mortalidade destes envenenamentos (Roth e col, 1993).

### 3.4.2 - Respiratórias

A exposição a inseticidas carbamatos pela no Sistema Respiratório leva a diminuição da acetilcolinesterase e conseqüente quadro clínico, que inclui aumento acentuado das secreções brônquicas, dispnéia, e sibilos, que parecem ser devidos a efeitos muscarínicos (Mendes, 1995). Ao exame clínico, o quadro assemelha-se a um edema agudo de pulmão, podendo ser descrito erroneamente como tal (Bledsoe e Seymour, 1972; Salisbury e col, 1974; Lima, 1996 e Mendes, 1995). A forma mais comum de morte é a falência respiratória (Bledsoe e Seymour, 1972). Ela ocorre como resultado da broncoconstrição, broncorréia, paralisia dos músculos respiratórios e depressão do centro respiratório (Bledsoe e Seymour, 1972). Lifshitz e col. (1994) observaram insuficiência respiratória em 10% dos pacientes infantis com intoxicação por Aldicarb e Methomil. Morte por falência respiratória foi reportada após a ingestão de uma quantidade desconhecida de Carbaril em um adulto (Morgan, 1998). Tsao e col (1990) relatam uma série de 107 pacientes com intoxicação aguda por carbamatos e OF, onde 40% desenvolveram insuficiência respiratória, e destes, 51% foram ao óbito.

A pneumonia por aspiração pode ocorrer após a ingestão de carbamatos que tem como veículos hidrocarbonetos, ou como uma complicação que pode advir de entubação prolongada e ventilação mecânica, evoluindo com efeitos pulmonares (Mendes, 1997, Soares, 1998). Uma investigação sobre a associação entre casos de asma e carbamatos, foi demonstrada em 1939, em trabalhadores de fazendas, independente de idade, uso de fumo e reações alérgicas respiratórias (apud Soares, 1998).

### 3.4.3 - Neurocomportamentais

Em intoxicações severas, a depressão respiratória, confusão mental, inconsciência, hemorragias cerebrais e convulsões podem ocorrer. Cefaléia, visão turva, tremores, coma, neuropatias tardias, distonias, fraquezas e contrações musculares também podem ser notadas (Morgan, 1998, Moraes e col, 1995 e Mendes, 1995, Soares, 1998).

Genericamente, diz-se que os organofosforados atravessam mais a barreira hematoencefálica do que os carbamatos, sendo o quadro neurológico de relevância na intoxicação aguda dos organofosforados, enquanto que nos carbamatos, em geral, não é tão significativa (Jeyaratnam e Maroni, 1994; Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Deve-se excetuar o Aldicarb, que embora seja um carbamato, constantemente apresenta quadro neurológico evidente (Jeyaratnam e Maroni, 1994).

Depressão do Sistema Nervoso Central evoluindo para coma pode ocorrer nestas intoxicações. Em um estudo, Sofer e col. (1989) (apud Morgan, 1998) referem que 8 entre 8 (100%) pacientes, desenvolveram severa depressão do SNC, com torpor e coma. Em outra série de 26 crianças com intoxicação por Aldicarb ou Methomil, todos desenvolveram torpor e coma, segundo Lifshitz e col (1994).

As convulsões podem ocorrer em intoxicações por carbamatos e OF (Moraes e col, 1995). As crianças são mais suscetíveis que os adultos (Zwiener e Ginsburg, 1988). Em uma série de 26 crianças com intoxicação por Aldicarb ou Methomil, 3 (11%) desenvolveram convulsões (Morgan, 1998).

Polineuropatia é uma reconhecida complicação em intoxicações por OF (Cherniack, 1986; Aiuto e col, 1993; Eray e col, 1995, Lotti e col, 1995, Leon e col, 1996). Os inseticidas OF podem produzir em humanos: 1) um quadro de hiperestimulação colinérgica; 2) uma síndrome intermediária; 3) uma polineuropatia tardia, a chamada Polineuropatia Tardia Induzida por Organofosforados (OPIDN)

(Good e col, 1993), causada pela inibição da esterase alvo da toxicidade (Eyer, 1995 e Ecobichon, 1996).

Em 1987, Sananayake e Karalliede descreveram a ocorrência de uma fraqueza da musculatura respiratória e do pescoço, alguns dias após os sintomas de severa intoxicação aguda por OF e chamaram este fenômeno de Síndrome Intermediária, por aparecer após a crise colinérgica aguda e antes da Neuropatia Tardia, ocorrendo de 24 a 96 horas após a crise aguda (apud Eyer, 1995, Ford, 1993). Inicia-se com a fraqueza muscular, primariamente afetando músculos inervados por nervos cranianos, flexores do pescoço e músculos respiratórios, assim como nos músculos dos membros. É um distinto risco de morte por insuficiência respiratória, requerendo suporte ventilatório para sua resolução. Não é responsiva à atropina ou oximas. Já foi relacionada a diversos OF, como Fenthion, Dimetoato, Monocrotophos e Metamidophos. Não há indícios na intoxicação aguda que predigam o aparecimento da Síndrome (Ecobichon, 1996). A eletroneuromiografia sugere uma disfunção pós-sináptica na junção neuromuscular (Ford, 1993).

A terceira síndrome induzida por alguns OF, a OPIDN, não tem correlação com a inibição da acetilcolinesterase, mas com a inibição de uma esterase específica, inicialmente chamada de esterase neurotóxica, e posteriormente, esterase alvo da toxicidade (NTE), não tendo correlação com a síndrome aguda. Caracteriza-se por uma neuropatia sensitivo-motora em luvas e botas. Os casos leves podem ser reversíveis em alguns anos (Moraes, 1995; Ecobichon, 1996). Com relação aos carbamatos, poucos trabalhos referem polineuropatia. Branch e Jacqz (1986) relataram um caso de neurotoxicidade por Carbaril. Polineuropatia com degeneração axonal foi descrita 6 dias após ingestão de m-tolil methyl carbamato em um paciente de 55 anos, após tentativa de suicídio. Ele ficou comatoso por 3 dias antes de desenvolver parestesia. Os sintomas melhoraram em 3 meses, porém os reflexos tendinosos profundos permaneceram ausentes (Morgan, 1998).

Distonias agudas foram descritas em um paciente após injeção de uma combinação caseira contendo os carbamatos diclorvos e propoxur (Morgan, 1998).



Pacientes com exposição crônica ao carbaril, podem desenvolver uma síndrome progressiva de debilitação, que inclui dores de cabeça, perda de memória, fraqueza muscular, fasciculação muscular, cãibras, e anorexia (Morgan, 1998).

Alterações neurocomportamentais também são relatadas em exposição a OF. Os sintomas mais freqüentes incluem: 1) diminuição na concentração; 2) alteração no processamento das informações e na agilidade psicomotora; 3) déficit de memória; 4) distúrbios lingüísticos; 5) depressão, ansiedade e irritabilidade (Eyer, 1995). Psicose também já foi descrita (Rosenthal, 1991).

#### 3.4.4 - Hematológicas

Hemorragias podem ser provocadas pela ingestão de Methomil. Miyazaki e col (1994) (apud Morgan, 1998) relataram um caso de ingestão de pó de Methomil, evoluindo para a morte 19 horas após a ingestão, apesar do tratamento intensivo. À necrópsia, um grande número de hemorragias foi encontrado em ambos os lados do tálamo (Morgan, 1998).

Hipo e hipercoagulabilidade após exposição a Sarin, Parathion e Mevinphos tem sido observadas (Misra e col, 1987). Há relatos de coagulação intravascular disseminada, causada pelo Propoxur (Misra e col., 1987; Morgan, 1998 e Soares, 1998).

Ziemen (1984) refere trombocitopenia e anormalidades na coagulação (diminuição do fibrinogênio e anti-trombina III) mais pronunciados nos casos mais graves. Considera que provavelmente a tendência ao sangramento observada em nove pacientes pode ser causada por uma alteração na função plaquetária. Misra e col (1987), referem que as hemorragias podem resultar de uma coagulopatia de consumo.

Kurt e Holmes (1961), publicaram um estudo de alterações da coagulação, onde observaram 31 indivíduos expostos a agentes anticolinesterásicos. Destes, 10 apresentavam hipercoagulabilidade associada à diminuição do tempo de protrombina

e/ou aumento da atividade da tromboplastina, enquanto nos demais 15 casos, houve hipocoagulabilidade, associada a um prolongado aumento do tempo da protrombina.

#### 3.4.5 - Gastrointestinais

Náuseas e vômitos são sintomas comuns em intoxicações por carbamatos. Dores abdominais podem se desenvolver nestas intoxicações (Morgan, 1998).

Em um estudo prospectivo, com 17 crianças intoxicadas por carbamatos, 5 tiveram diagnóstico de pancreatite (Weizman e Sofer, 1992). As manifestações clínicas foram moderadas. Vários outros autores relatam casos de pancreatite relacionados a intoxicação por agentes anticolinesterásicos, principalmente OF (Dressel, e col, 1979; Moore e James, 1981; Lankisch e col, 1990; Weizman e Sofer, 1992; Morgan, 1998). Alguns autores referiram uma hiperglicemia transitória durante o episódio de intoxicação aguda (Ferreira e col, 1992; Moraes e col, 1995; Rosati e col, 1995 e Rosati e col, 1998, Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Dados experimentais demonstram que os OF causam uma obstrução funcional dos ductos pancreáticos, ao mesmo tempo que estimulam as secreções exócrinas pancreáticas. Há um edema intersticial pancreático, vacuolização nas células acinares, hiperamilasemia e hiperlipasemia (Dressel e col, 1979). No modelo experimental apresentado por Dressel e col, a pancreatite intersticial é transitória, sendo que necrose e hemorragia pancreática francas não foram observadas. Resultados semelhantes são apresentados em 1983, por Dagli e Shaikh.

Outro estudo, em crianças, demonstra a ocorrência de pancreatite relacionada a OF, de evolução benigna (Weizman e Sofer, 1992). Os achados relatados por Moore e James (1981) em um paciente, sugerem que a pancreatite associada a OF é leve e auto-limitada. Contudo, foi relatado um caso de pancreatite severa com formação de pseudocisto, em uma mulher adulta, com intoxicação por inseticida anticolinesterásico (Dressel e col, 1979). Moritz e col (1994) relataram um caso de severa pancreatite após

intoxicação aguda por carbamato, provavelmente relacionada à severidade do caso e à duração da inibição da colinesterase, e questionam se o quadro poderia ter sido evitado se a atropinização tivesse sido instalada precocemente.

Dados em cães sugerem que a diminuição da atividade da colinesterase é diretamente relacionada ao aumento da pressão ductal pancreática e pode ser um fator envolvido na patogênese da pancreatite (Dressel e col, 1979).

Em alguns estudos, o diagnóstico de pancreatite é feito apenas pela elevação da amilase, uma vez que pode cursar sem dor. Este resultado porém, não é específico de pancreatite (Weizman e Sofer, 1992; Lee e col, 1998). Com o diagnóstico precoce e tratamento adequado, a recuperação destes pacientes pode ser mais rápida (Lee e col, 1998).

#### 3.4.6 – Dermatológicos

O principal achado dermatológico é a dermatite de contato. Celulite já foi observada após exposição a spray doméstico. Goldberg e col (1982) (apud Morgan,1998) relataram dois casos de pacientes que injetaram subcutaneamente e intravenosamente, sprays domésticos contendo o inseticida Methomil, e apresentaram celulite em torno do local de injeção.

#### 3.4.7 - Aparelho Genito-Urinário

Uma redução da taxa de filtração glomerular, bem como uma redução da reabsorção tubular de fosfato são relatadas, sugerindo uma disfunção tubular proximal leve, em trabalhadores da agricultura expostos a estes inseticidas (Morgan, 1998). Também é descrita uma síndrome oligoanúrica, com azotemia elevada, albuminúria, importante cilindúria (cilindros hialinos, granuloso e celulares ) e modesta hematória

(Morgan, 1998, Soares, 1998). Insuficiência Renal foi descrita por alguns autores, provavelmente pela formação de imunocomplexos (Albright e col, 1983; Wedin, 1984, Dive, 1994).

Aparentemente, em estudos com animais, o Carbaril é distribuído para os testículos, mas uma relação definitiva entre exposição e esterilidade não foi estabelecida. A exposição crônica em animais produz uma atrofia testicular e um déficit de espermatogênese (Mendes, 1995).

Whorton e col (1979) (apud Mendes, 1995) em dois estudos em humanos, mostraram uma redução limítrofe na contagem de espermatozoides em trabalhadores expostos ao carbaril e a presença excessiva de espermatozoides anormais em um estudo de seguimento de um mesmo coorte, após dois anos.

Poucos dados estão disponíveis sobre estudos em humanos e animais do sexo feminino. Há relatos, contudo, de que mulheres expostas, que trabalham na produção agrícola, apresentem uma incidência aumentada de anormalidades menstruais, e a intoxicação aguda pareça afetar o ovário diretamente (Ota, 1995) (apud Mendes, 1995). Existem relatos de que tais compostos atravessam a barreira placentária, produzindo efeitos no feto (Malgorzata e col, 1989). Romero e col, em 1989, fazem um relato de caso, onde uma gestante tem contato com as substâncias, através da ingestão de couve-flor contaminada com dois organofosforados e um carbamato, e seu recém-nascido apresentava múltiplas anomalias cardíacas, anomalia bilateral do nervo óptico, microftalmia à esquerda, atrofia cerebral e cerebelar, e anomalias faciais.

#### 3.4.8 – Metabólico

Os OF podem causar múltiplos e profundos distúrbios metabólicos nos carboidratos, eletrólitos e equilíbrio ácido-base. Hui (1983) relatou dois casos de intoxicações letais por OF, que apresentaram além das manifestações clássicas, severas hiperglicemia e acidose metabólica, associadas a modesta hipokalemia. À necrópsia,

ambos tinham seu pâncreas macro e microscopicamente normais, sem qualquer alteração que justificasse o diagnóstico de diabetes (também não havia história prévia de diabetes). O efeito parece ser funcional e reversível com o tratamento da intoxicação por organofosforados. Dive e col (1994) descrevem um caso não usual de intoxicação por Malathion, onde o paciente apresenta hipokalemia e hiperglicemia. Vários autores reportam hiperglicemia associada a OF (Weizman e Sofer, 1992), mas em carbamatos os relatos são menos freqüentes (Rosati e col, 1995, Moraes e col, 1995). O mecanismo não é claro, mas pode ser atribuído à liberação de catecolaminas e estimulação colinérgica central, ou ainda, resultante de pancreatite (Weizman e Sofer, 1992).

### 3.5 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da intoxicação por carbamatos e organofosforados é baseado na história de exposição ou ingestão, sinais e sintomas de hiperestimulação colinérgica e a diminuição da atividade da colinesterase (Namba e col, 1971, Bardin e col, 1994, Jeyaratnam e Maroni, 1994, Singh e col, 1995). Uma redução de 50% ou mais da atividade da acetilcolinesterase no plasma (pseudocolinesterase, produzida no fígado) ou eritrócitos (acetilcolinesterase verdadeira), é suficiente para provocar sinais e sintomas (Milby, 1971, Jeyaratnam e Maroni, 1994, Morgan, 1998 e Mendes, 1995). Na verdade, o critério diagnóstico mais adequado seria a combinação das manifestações clínicas, associadas à diminuição da colinesterase (pseudo ou verdadeira), e à resposta ao tratamento (Namba e col, 1971, Zwiener e Ginsburg, 1988, Bardin e col, 1994). E pode ser ainda mais preciso, quando há a possibilidade de identificação e dosagem do agente, como acontece em hospitais dos países desenvolvidos (Zwiener e Ginsburg, 1988, Lifishitz e col, 1997, Saadeh e col, 1996).

Entretanto, na maior parte dos hospitais do Rio de Janeiro, não se dispõe de um laboratório capaz de realizar a análise toxicológica. Então, normalmente, o diagnóstico baseia-se na história, presença de sinais colinérgicos e resposta ao tratamento (Milby,

1971, Mortensen, 1986). Nos casos agudos, quando não se sabe se houve contato com o tóxico, a miose associada à bradicardia e à sialorréia levam à suspeita de intoxicação por inseticidas carbamatos ou organofosforados (Namba e col, 1971, Morgan, 1998). Mesmo que se disponha da análise, o tratamento não deve ser retardado até a confirmação laboratorial (Namba e col, 1971, Mortensen, 1986, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Ainda assim, a dosagem da colinesterase é útil, tanto para a confirmação do diagnóstico, quanto para avaliação do prognóstico, e ainda, para possíveis implicações legais (Mortensen, 1986).

A pseudocolinesterase é um bom indicador de exposição, enquanto a colinesterase eritrocitária guarda maior relação com a sintomatologia, sendo melhor para se estimar o prognóstico e gravidade da intoxicação, como pode ser observado no quadro proposto por Jeyaratnam e Maroni (Tabela 3).

A dosagem de colinesterase no sangue total ou separadamente no plasma e nos glóbulos vermelhos é de importância fundamental para o diagnóstico (Jeyaratnam e Maroni, 1994), principalmente na intoxicação ocupacional, subclínica. Esta determinação é então, importante para a prevenção de envenenamento nas pessoas que manipulam os inseticidas carbamatos, pois ao ser notada uma diminuição da colinesterase sangüínea, o trabalhador deve ser afastado da exposição. A diminuição da atividade da colinesterase do plasma pode permanecer por 30 dias, e o da colinesterase dos glóbulos vermelhos por 90 dias, após o último contato com inibidores da colinesterase (Soares, 1998).

Tabela 3: Severidade e prognóstico da intoxicação aguda por organofosforados, relacionado a diferentes níveis de inibição da acetilcolinesterase (AChase).

<b>%Inibição AChase</b>	<b>Grau de Intoxicação</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Prognóstico</b>
50-60	Leve	Fraqueza, cefaléia, vertigens, náuseas, salivação, lacrimejamento, miose, broncoespasmo moderado.	Convalescência por 1 a 3 dias.
60-90	Moderada	Fraqueza abrupta, distúrbios visuais, sialorréia, vômitos, diarréia, bradicardia, hipertonia, tremores, miose, dor torácica, cianose.	Convalescência por 1 a 2 semanas.
90-100	Severa	Tremor abrupto, convulsão generalizada, distúrbios psíquicos, cianose, edema pulmonar, coma.	Morte por falência cardiovascular

Fonte: Jeyaratnam e Maroni, 1994.

Bardin e col (1994) também ressaltam a importância em se estabelecer graus nas intoxicações por organofosforados. Fazem referência a trabalhos anteriores do grupo, que propõem uma escala de graus (Tabela 4), e posteriormente a sua revisão (Tabela 5).

Tabela 4: Sistema de Graus Proposta para Intoxicações por Organofosforados como Critério para Admissão em Unidade de Terapia Intensiva.

Grau	Parâmetros
Grau 0	História positiva Sem sinais de intoxicação
Grau 1	Secreções + Fasciculações + Sem alteração do nível de consciência
Grau 2	Secreções 3 + Fasciculações 3 + Rncos, crepitação Hipotensão (Pressão Arterial sistólica < 90 mm Hg) Alteração do nível de consciência, sem estupor
Grau 3	Tentativa de suicídio Estupor PO <sub>2</sub> < 10 mm Hg Raio X de tórax anormal

Fonte: Adaptado de Bardin e col, 1994.

As propostas, entretanto, não levam em consideração a dosagem da pseudocolinesterase, por seu baixo valor prognóstico e de avaliação clínica (Garber, 1987, Bardin e col, 1994). A intenção do grupo ao propor esta classificação, é facilitar o reconhecimento dos quadros mais graves e permitir a indicação precoce da Unidade de Terapia Intensiva (Bardin e col, 1994).

Tabela 5: Revisão do Grau de Intoxicação por Organofosforados.

Grau	Critérios
Envenenamento Leve	História de ingestão/exposição Sinais leves: Consciência normal Secreções + Fasciculações +
Envenenamento Severo	Sinais de severidade: Alteração de consciência Secreções 3 + Fasciculações 3 +
Envenenamento com Risco de Vida	Tentativa de suicídio Estupor PO <sub>2</sub> < 75 mm Hg (< 10 mm Hg) Raio X de tórax anormal

Fonte: Bardin e col, 1994.

Nouira e col (1994) também consideram que a pseudocolinesterase não têm valor prognóstico e demonstram isto em seu estudo com 30 pacientes, divididos em dois grupos: 1) intoxicação pouco severa; 2) intoxicação severa. Os valores da pseudocolinesterase não se correlacionaram com a gravidade clínica e com o prognóstico, nos dois grupos estudados.

O diagnóstico diferencial também deve ser discutido, e deve incluir diversos estados mórbidos, como por exemplo, infecção, distúrbios metabólicos, trauma, doença neurológica aguda, outras intoxicações (Bardin e col, 1994), como por nicotina, opióides, clonidina, penciclidina, fenotiazínicos, sedativos-hipnóticos (etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos) (Ford, 1993), cetoacidose diabética, edema agudo de pulmão, pneumonia por aspiração, (Moraes e col, 1995), gastroenterite, asma, cogumelos com efeitos muscarínicos, entre outros (Rosati e col, 1995).

A síndrome de Guillain-Barré e as polineuropatias em geral, entram no diagnóstico diferencial da neuropatia tardia por inibidores da colinesterase (Rosati e col, 1995).

A dosagem da atividade da colinesterase, sem dúvida, é útil no diagnóstico diferencial, mas deve ser vista com critério, pois outras entidades clínicas podem diminuí-la, tais como lesão hepática (incluindo hepatites virais e cirrose), desnutrição, alcoolismo, dermatomiosite, dissulfeto de carbono, organomercuriais (Bardin e col, 1994), insuficiência cardíaca congestiva, e carcinoma metastático (Carlton, Simpson e Haddad, 1998), entre outros já descritos (Fedossi, 1991).

É de consenso que o diagnóstico deve ser rápido, e o tratamento imediato e tão eficaz quanto possível, e isto é determinante da evolução destes pacientes (Remaley, 1988).

A resposta rápida ao tratamento sugere que o agente envolvido seja um carbamato, uma vez que uma das diferenças entre estes e os organofosforados é a forma de inibição da enzima (Vandekar e col, 1971, Carlton, Simpson e Haddad, 1998). A rápida resolução dos sinais e sintomas nestes pacientes, promovem uma evidência clínica de que o composto ligado à enzima seja um carbamato, que é rapidamente hidrolisado e a enzima reativada, retornando às suas atividades fisiológicas. Este aspecto deve ser



avaliado durante o tratamento, uma vez que no Brasil não se dispõe, de rotina, nos hospitais públicos, de um laboratório capaz de fazer análises toxicológicas elucidando o agente, como em relatos de casos fora do país (Zwiener e Ginsburg, 1988, Lifshitz e col, 1994, Lifshitz e col, 1997).

Zwiener e Ginsburg (1988) referem que foi solicitada a transferência de 20 pacientes com intoxicação por inibidores da colinesterase de outras instituições, para a emergência onde trabalham. Destes 20 pacientes, 16 pacientes tiveram o diagnóstico de transferência incorretos. Crianças com alterações neurológicas foram transferidas com diagnóstico de coma, encefalopatia, aneurisma e traumatismo crânio-encefálico. Uma criança com letargia e hiperglicemia foi diagnosticada como cetoacidose diabética. Outra criança com crise convulsiva e diarreia, teve o diagnóstico de Shigellose. Crianças com sintomas respiratórios foram transferidas com o seguinte diagnóstico: bronquite, pneumonia por aspiração, pneumonite por hidrocarbonetos e coqueluche. Um lactente de um mês de idade, com apnéia e hipersecreção de vias aéreas foi admitido com o diagnóstico de pneumonia por vírus sincicial respiratório. Desta forma, se a apresentação do quadro não é clara, o médico pouco familiarizado com estas intoxicações têm dificuldades em estabelecer o diagnóstico, principalmente em crianças menores, levando a um diagnóstico inicial errado.

### 3.6 - TRATAMENTO

O tratamento da intoxicação por carbamatos, didaticamente, pode ser dividido em medidas gerais e medidas específicas (Morgan, 1998 e Moraes e col, 1998). Com relação às medidas gerais há um consenso, mas com relação às medidas específicas, existem pontos de controvérsias, especialmente no que se refere à utilização de oximas (reativador da colinesterase) em intoxicações por carbamatos. As linhas gerais do tratamento de intoxicações por este grupo de pesticidas são expostas a seguir.

### 3.5.1 - Medidas Gerais

O tratamento inicial deve dirigir-se a uma adequada manutenção da permeabilidade das vias aéreas superiores, incluindo a aspiração de secreções ou vômitos, quando presentes (Bardin, 1994).

Ventilação mecânica pode ser necessária para prover um suprimento adequado de oxigênio. Pacientes com risco de broncoaspirar conteúdo gástrico ou nasofaríngeo deve ser entubado precocemente, antes da lavagem gástrica, para prevenir futuras complicações pulmonares (Bardin, 1994).

Desta forma, além do tratamento com os antídotos específicos, é indispensável instituir também o tratamento sintomático e suporte adequado, restabelecer o equilíbrio hidroeletrólítico, entre outros. Nos casos em que surgem convulsões, a medicação de escolha são os benzodiazepínicos (Moraes e col, 1998).

A descontaminação cutânea deve ser efetuada, sempre que houver a possibilidade de contaminação da pele e/ou roupas. Deve ser feita removendo vestes contaminadas, lavar a pele com sabão e água, com o cuidado de proteger o indivíduo que realiza este procedimento, caso a exposição tenha sido cutânea (Mendes, 1995, Soares, 1998). Se a intoxicação tiver sido por ingestão, deve-se proceder à lavagem gástrica, com os volumes abaixo discriminados (Moraes e col, 1998):

Recém-nascido: 500 ml de Soro Fisiológico (SF)

Lactentes: 2 a 3 litros de SF

Pré-escolares: 4 a 5 litros de SF

Escolares: 5 a 6 litros de SF

Adultos: 6 a 10 litros de SF

Após a lavagem gástrica, administrar o carvão ativado (CA), diluído em SF a 0,9%, numa concentração de 10%, de 6 em 6 horas, via sonda nasogástrica (SNG), até 4 doses, no caso de intoxicações por carbamatos. Posteriormente, deve-se manter a SNG aberta, em sifonagem. A utilização do carvão ativado é contra-indicada em casos de ausência de peristalse e cirurgia recente do trato gastrointestinal. A dose recomendada

pela literatura é de 1 grama por quilo de peso, por dose. Entretanto, a dose recomendada pelo Centro de Controle de Intoxicações de Niterói é, segundo Moraes e col, 1998:

Crianças: 0,5 g de CA/Kg/dose, diluído a 10% em SF a 0,9%

(até 1g/Kg/dose)

Adultos: 25 g/CA/dose, diluído a 10% em SF a 0,9%

O carvão ativado é extremamente constipante, podendo haver, como complicação constipação, oclusão e suboclusão intestinal. Para se evitar tais complicações, recomenda-se a utilização de um catártico salino uma hora após cada administração do carvão. Os de escolha são discriminados a seguir (Moraes e col, 1998), mas outros podem ser utilizados.

Sulfato de Sódio (sol. a 10%):

- Crianças: 250 mg/Kg/dose
- Adultos: 15 a 20 g da sol. a 10%

Sorbitol (sol. a 35%):

- Crianças: 4 ml/Kg/dose
- Adultos: 300 ml da sol. a 35%

### 3.5.2 - Medidas Específicas

O antídoto de escolha para intoxicações por inibidores da colinesterase é a atropina (Durham e Hayes, 1962, Milby, 1971, Garber, 1987, Chuecos e col, 1990, Kurtz, 1990, Mortensen, 1990, Lifshitz, 1994, Bardin e col, 1994, Moraes e col, 1995, Soares, 1998). Há casos descritos na literatura em que mais de 100 mg de sulfato de atropina foram administrados durante as primeiras vinte e quatro horas (Soares, 1998). Se a atropinização não é feita de forma plena, sendo o paciente pouco atropinizado, o mesmo tem mais riscos de morrer por Insuficiência Respiratória (Milby, 1971).

O Sulfato de Atropina atua nos receptores muscarínicos e Sistema Nervoso Central, como antídoto farmacológico, contrabalançando os efeitos do excesso de acetilcolina no organismo, não tendo efeito nos receptores nicotínicos (Zwiener e Ginsburg, 1988, Milby, 1971; Remaley, 1988; Farrar e col, 1990; Ford, 1993; Singh e col, 1995; Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Após oxigenação adequada, que minimiza o risco de induzir irritabilidade ventricular, a atropina deve ser administrada EV (endovenosa) (Ford, 1993). As doses e esquemas variam de acordo com a referência utilizada, mas não a sua indicação. Alguns autores referem doses maiores ou menores, ou até dose de ataque (Mortensen, 1986; Bardin e col, 1994). É importante apenas que se note que qualquer das doses recomendadas são cinco a 10 vezes maior do que aquelas para outros usos terapêuticos (Milby, 1971; Mortensen, 1986). Optamos por reportar o esquema de atropinização proposto pelo CCIn-HUAP-UFF, que é sumarizado a seguir (Moraes e col, 1998):

Posologia:

Adultos: **1 a 2 mg /dose**, de 10 em 10 ou 15 em 15 minutos, IV.

Crianças: **0,015 a 0,05 mg / kg / dose**, de 10 em 10 ou 15 em 15 minutos, IV.

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

Nos casos de *intoxicações graves*, 4 a 6 mg de sulfato de atropina podem ser aplicados, inicialmente por via intravenosa (IV), continuando-se a administração repetidamente de 2 mg de sulfato de atropina, com cinco a dez minutos de intervalo, quantas vezes forem necessárias para manter a atropinização completa (Soares, 1998).

Após a estabilização do paciente, pode-se utilizar a infusão contínua na dose de 1,0 mg/hora em adultos e 20 a 25 µg/kg/hora em crianças (Soares, 1998). Outros autores (Ford, 1993, Singh e col, 1995) indicam dose de 0,02 a 0,08 mg/Kg/hora. A infusão contínua deve ser feita com cautela, pelo risco de intoxicação atropínica (Moraes e col, 1995). A atropina atravessa a barreira hemato-encefálica e pode causar severos efeitos tóxicos, como confusão, psicose, coma e convulsão (Bardin, 1994).

Bardin e col (1994) referem que o sulfato de atropina é melhor administrado em infusão contínua do que em bolo.

A presença de taquicardia e hipertensão ***não contra-indicam*** a atropinização (Moraes, 1998; Soares, 1998). Zwiener e Ginsburg (1988) relatam em um estudo, que todos os seus pacientes que apresentavam taquicardia antes da atropinização tiveram uma diminuição da frequência cardíaca e nenhum deles desenvolveu arritmias.

Um dos melhores indicadores da eficiência da atropinização é o controle das secreções. O controle das secreções tão efetivamente quanto possível, é importante para prevenir complicações pulmonares. Vale a pena ressaltar, que a falência da musculatura diafragmática é uma importante contribuição para a hipoventilação e isto não é reversível com a atropinização (Bardin, 1994).

A atropina não deve ser suspensa abruptamente, pelo risco de recirculação do produto e retorno da sintomatologia, devendo ser espaçada até a retirada total. As doses, que inicialmente são administradas a intervalos de 10 ou 15 minutos, posteriormente passam a intervalos maiores, de 30, 40, 60 minutos, e 2 horas (Moraes e col, 1995). A atropinização deve ser suspensa quando o paciente estiver assintomático após algum tempo, com espaçamento de pelo menos 2 horas, e nunca antes disso (Moraes e col, 1998).

A diminuição do esquema de atropina didaticamente deve iniciar-se quando há reversão do quadro e sinais de intoxicação atropínica (secura na boca, rubor facial, taquicardia, midríase, agitação psicomotora e alucinação).

É importante chamar a atenção para as contra-indicações no tratamento da intoxicação por carbamatos e organofosforados. As principais contra-indicações são: Morfina, Barbitúricos, Reserpina, Fenotiazínicos; Aminofilina, Teofilina; Insulina, Caféina e alguns diuréticos (Milby, 1971, Mortensen, 1986, Rosati e col, 1995, Moraes e col, 1998).

Em 1962, Durham e Hayes descrevem o desenvolvimento recente de antídotos capazes de reverter a inibição da colinesterase, as oximas. Oximas são amplamente utilizadas no tratamento das intoxicações por organofosforados (Zwiener e Ginsburg, 1988; Lifshitz, 1994, Carlton, Simpson e Haddad, 1998), mas sua utilização é extremamente controversa nas intoxicações por carbamatos (Burgess, 1994). A maior ação farmacológica das oximas, como a pralidoxima e a obidoxima é reativar a colinesterase por remover o grupamento fosfato do sítio esterásico. Esta ação ocorre apenas quando administrado rapidamente, antes do *envelhecimento* da enzima. Desta forma, sua maior eficiência é conseguida quando é administrada nas primeiras seis

horas, tentando sempre iniciá-la nas primeiras 24 horas, muito embora existam referências a efeitos benéficos após administração tão tardia quanto 24 horas ou mais. Outros, no entanto, questionam seu valor após 36 horas (Milby, 1971; Mortensen, 1986; Bardin e col, 1994, Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

A reativação da enzima ocorre mais marcadamente na junção neuromuscular, sendo importante na normalização da resposta muscular, principalmente na musculatura respiratória. Nos receptores muscarínicos não tem efeito. Os efeitos do SNC não respondem à Pralidoxima, porque esta substância é um composto quaternário de amônia, incapaz de penetrar na barreira hemato-encefálica (Mortensen, 1986).

Ainda que mais amplamente aceita, sua eficácia no tratamento de intoxicações por fosforados depende do composto, não sendo igual para todos os fosforados (Quinby e Wash, 1964; Willems e col, 1993; Bardin e col, 1994, Rotenberg, 1995, Dawson e col, 1997, Thiermann e col, 1999), o que torna seu uso, algumas vezes controverso (Singh e col, 1995, Jokanovic e Maksimovic, 1995; Worek, 1996). Parece ser efetivo contra Parathion, Mevinfós, e Diazinon, sendo menos efetivo para outros compostos, como Malathion e Metil Demeton. Além da diferença de eficácia relacionada ao composto fosforado em questão, há também a diferença em função da oxima utilizada (Willems e col, 1993, Worek, 1996, Balali-Mood e Shariat, 1998, Thiermann e col, 1999).

Bardin e col questionam o papel das oximas nas intoxicações por organofosforados e concluem que estudos claros devem ser feitos para definir o papel das oximas nestas intoxicações. Segundo Willems e col (1993), experimentos clínicos demonstram que oximas não são sempre eficientes como reativador da enzima e na reversão da síndrome determinada pela intoxicação. Singh e col, (1995) questionam, segundo relatos, a eficácia das oximas para tratar alguns pacientes intoxicados por OF, como dimethoato, prothoato e morphothion, e no seu estudo, não encontraram diferença entre os pacientes que receberam somente atropina e os que receberam atropina e oxima. Thiermann e col (1999) fizeram um estudo avaliando a utilização de obidoxina nas intoxicações por organofosforados e observaram que com Parathion a reativação só foi possível a partir de sete dias. Com relação ao Parathion, com concentração de obidoxima  $> 0.1 \mu\text{M}$  (microMol) ocorreu reativação somente parcial da enzima *in vivo*.

Milby (1971) concorda que a atropina seja a droga de escolha para intoxicações por organofosforados, mas que se o tratamento tiver que continuar por dois ou três dias, deve ser associada a Pralidoxima. Tsao e col (1990) apresentam dados de observação de 107 pacientes com intoxicação por carbamatos e organofosforados, sendo usada a Pralidoxima. Concluíram que o seu uso não reduziu a incidência de Insuficiência Respiratória, principal causa de morte.

Contudo, grande parte dos autores aceita a indicação de oximas em intoxicações por fosforados. Normalmente, as doses são venosas e feitas em bolo, mas há sugestões de infusão contínua (Farrar, 1990; Medicis e col, 1996), a fim de diminuir os efeitos colaterais.

A degradação metabólica das oximas pode levar a efeitos deletérios, devido a formação de produtos tóxicos, como cianeto de hidrogênio, e efeitos como náuseas, vômitos, vertigens, e distúrbios da consciência (Bardin e col, 1994). Outras reações adversas incluem alterações visuais, confusão, cefaléia, mania, taquicardia, bloqueio neuromuscular, e fraqueza muscular, mas são infreqüentes, sendo a droga relativamente segura. Os efeitos adversos são mais freqüentes quando a droga é administrada rapidamente (Carlton, Simpson e Haddad, 1998). Por ter eliminação renal, deve ser administrada com cautela em pacientes com Insuficiência Renal (Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Aceita-se como conduta clássica a contra-indicação de oximas para carbamatos (Remaley, 1988). Mortensen, em 1986 já refere a controvérsia com relação à utilização de oximas no tratamento da intoxicação por carbamato e conclui que além dos relatos de piora associados ao carbaril, na teoria, são desnecessárias, uma vez que a reativação da colinesterase ocorre espontânea e rapidamente. Atualmente, alguns autores referem o uso de pralidoxima (Contrathion) em intoxicação por carbamatos (Rotenberg, 1995). No entanto, sua utilização continua bastante controversa (Lifshitz, 1994; Rotenberg e col, 1995). Transcreveremos opiniões de alguns pesquisadores a respeito do tema, por considerarmos este ponto importante na abordagem terapêutica destes pacientes.

Garber (1987) concorda em que a Pralidoxima seja indicada em fosforados, mas contra-indica em carbamatos. Contudo, considera que o seu uso pode ser justificado em

um paciente crítico, quando o agente tóxico é desconhecido, e em um envenenamento potencialmente fatal, que poderia ter associação com fosforados, ou ainda, em casos de envenenamento por carbamatos que não responda à atropinização plena.

Zwiener e Ginsburg, (1988) publicaram sua experiência com pacientes intoxicados com carbamato. Em nenhum deles foi utilizada oxima. Conclui que a rápida resolução dos sinais e sintomas destes pacientes são uma evidência clínica de que a pralidoxima é desnecessária.

Segundo Kurtz (1990), o Contrathion está contra-indicado em intoxicações por carbamato, exceto quando: a intoxicação for por um inibidor da colinesterase desconhecido; em intoxicações onde haja associações entre carbamatos e organofosforados; ou em intoxicações por carbamatos, que não responda ao tratamento tradicional.

Martinez-Chuecos e col (1990) transcreveram observações de um grupo de onze pacientes com intoxicação pelo carbamato Metomil. A conduta terapêutica nos casos foi: 1) lavagem gástrica ou cutânea; 2) carvão ativado; e 3) atropina. Todos os pacientes se recuperaram em 24-48 horas. Não foi usada oxima por relatos de que o complexo oxima-carbamato pode ter efeito tóxico, além da referência de que a oxima reduz a ação da atropina em intoxicações por carbaril, apesar de que tal não tenha sido confirmado com outros compostos. Por esta razão, alguns autores não contra-indicam sua utilização diante de uma suspeita de que um organofosforado possa estar envolvido. Pela experiência do grupo com Metomil, sugerem que oximas não são necessárias para reverter a intoxicação, pela curta duração dos sintomas. Por isso, a atropina sozinha é capaz de reverter o quadro.

Mortensen (1990) baseada em considerações farmacológicas e toxicológicas, contra-indica oximas em intoxicações por carbamatos. A inibição da colinesterase é transitória e a atividade da enzima é restaurada rapidamente. A recuperação dos sinais muscarínicos ocorre nas intoxicações com carbamatos desde que a atropinização seja adequada, e a rápida hidrólise do complexo carbamato-enzima elimina a necessidade da oxima. Se a atropina é ineficaz para reverter os sinais do excesso colinérgico, várias possibilidades devem ser avaliadas antes da indicação de uma oxima, como erro



diagnóstico, intoxicação mista (carbamato e organofosforado), baixa dosagem de atropina, ou via inapropriada de administração. Caso haja associação com organofosforado, considera útil a utilização de oximas.

Ford (1993) não recomenda a utilização em carbamatos, pela regeneração espontânea da colinesterase e porque dados em animais indicam que a Pralidoxima pode diminuir a efetividade da atropina em casos de intoxicação por carbamatos, possivelmente por produzir uma oxima carbamilada, que pode inibir a colinesterase.

Dawson (1994) publica um estudo onde relaciona o efeito tóxico das oximas nas intoxicações por carbamato, e a capacidade da oxima em aumentar a carbamilação da enzima (inibição), descrito para o Carbaril. Entretanto, pelos dados que encontrou, afirma que a Pralidoxima pode diminuir o percentual de carbamilação de alguns carbamatos, incluindo o Carbofuran. Desta forma, discorda que as oximas não tenham seu papel no tratamento das intoxicações por carbamatos.

Lifshitz e col (1994) refere que muitos poucos casos de carbamatos tratados com oximas são relatados na literatura, devido ao fato de que experiências clínicas em humanos não tem confirmado o valor de tal terapêutica, havendo inclusive referência a piora do quadro, levando à sua contra-indicação. Relata a evolução de 26 crianças que deram entrada em uma unidade de tratamento intensivo pediátrico com severa intoxicação por carbamato (todos Metomil e Aldicarb). Pela suspeita de envenenamento por organofosforado, foi iniciada a atropina associada à oxima, até que os agentes fossem identificados laboratorialmente. A partir dos resultados encontrados, concluem que a administração de oximas em envenenamento por Aldicarb e Metomil, em crianças, não agrava a intoxicação, mas também não traz nenhuma vantagem com relação à utilização isolada da atropina. Procederam ainda, a um estudo *in vitro* onde confirmaram os dados encontrados na pesquisa clínica, não havendo recuperação significativa da atividade da enzima em eritrócitos humanos. Desta forma, como não oferece melhora no tratamento, é considerada desnecessária, podendo inclusive agravar o quadro em alguns carbamatos. Por isso, consideram ainda válido que as oximas devam ser omitidas do tratamento das intoxicações por carbamatos. Mantém a indicação de que oximas devem ser indicadas quando há intoxicação por um pesticida desconhecido, ou se há associação com fosforados.

Burgess e col, em 1994 reportaram um caso grave e não usual de intoxicação por Aldicarb em que utilizaram oxima e obtiveram melhora clínica.

Carlton, Simpson e Haddad (1998), mantêm no livro *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose* (conceituada referência em Toxicologia), que a Pralidoxima não é indicada em intoxicações por carbamato apenas, porque o complexo carbamoil-enzima é reversível e rapidamente dissociado. A atropina, antídoto fisiológico, é tudo que é necessário até que a enzima seja capaz de se dissociar, recuperar sua função, e metabolizar o excesso de acetilcolina. Refere a possibilidade de agravar algumas intoxicações e mantêm a indicação tradicional de que deve ser utilizada a pralidoxima em envenenamentos graves com agente desconhecido ou diante da possibilidade de intoxicação mista. Rotenberg e col (1995) concordam com estas indicações.

Morgan (1998) considera que em casos graves (com insuficiência respiratória, coma, e/ou crise convulsiva), oxima pode ser associada à atropina.

Nos casos em que é indicado o Contrathion, deve ser feito, para adultos, 200 a 400 mg, lentamente, por via endovenosa. Infusão muito rápida pode causar fraqueza, distúrbios visuais, cefaléia, náuseas, e taquicardia. A seguir, deve ser feita infusão contínua, ou nova dose de 200 a 400 mg, até no máximo 1 a 2 gramas, nas primeiras 24 horas. Doses excessivas podem ter efeito inibidor da colinesterase. As doses pediátricas não são bem estabelecidas. Sugere-se 20 a 40 mg/quilo, por via endovenosa, podendo ser repetidas, sem ultrapassar as doses de adultos (Schvartsman, 1991). Carlton, Simpson e Haddad (1998) indicam uma dose inicial de 1 a 2 gramas para adultos, e de 25 a 50 mg/Kg para crianças, intravenosa, com intervalos de 15 e 30 minutos. Após esta dose inicial, indica infusão contínua de 10 a 20 mg/Kg/hora, até 500 mg/hora, em casos de envenenamento severo.

Um outro ponto extremamente polêmico, é a alcalinização do soro com bicarbonato de sódio, que poderia ser útil na destruição dos organofosforados. Os organofosforados são ésteres do ácido fosfórico. A hidrólise da porção esterásica da molécula aumenta com o aumento do pH. Estudos em animais sugerem que a terapia com bicarbonato de sódio afetaria provavelmente o percentual de mortalidade, mas não

existem dados em humanos. Portanto, por falta de dados em humanos, esta terapia não pode ser recomendada (Ford, 1993).

Outra droga freqüentemente usada nestes pacientes é a cimetidina, mas necessita de mais estudos para estabelecer se realmente pode ser indicada. A utilização de cimetidina nestes pacientes tem sido investigada em animais e voluntários humanos e tem-se observado em alguns modelos, que ela pode alterar o metabolismo do Carbaril, aumentando sua meia-vida. (Morgan, 1998)

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 40 pacientes que deram entrada no serviço de emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro, com história de ingestão de “Chumbinho”, ou sem história nenhuma, mas com sinais e/ou sintomas da intoxicação. Os pacientes foram identificados pela letra P, seguida de um número (Anexo 3 e 4).

O grupo foi formado por 40 pacientes, sendo destes, 22 mulheres (55%), e 18 homens (45%). Com relação à faixa etária, tivemos a seguinte distribuição: dois pacientes menores de 10 anos, seis de 10 a 20 anos, dez de 20 a 30 anos, nove de 30 a 40 anos, oito de 40 a 50 anos, e cinco acima de 50 anos (Figura 22).

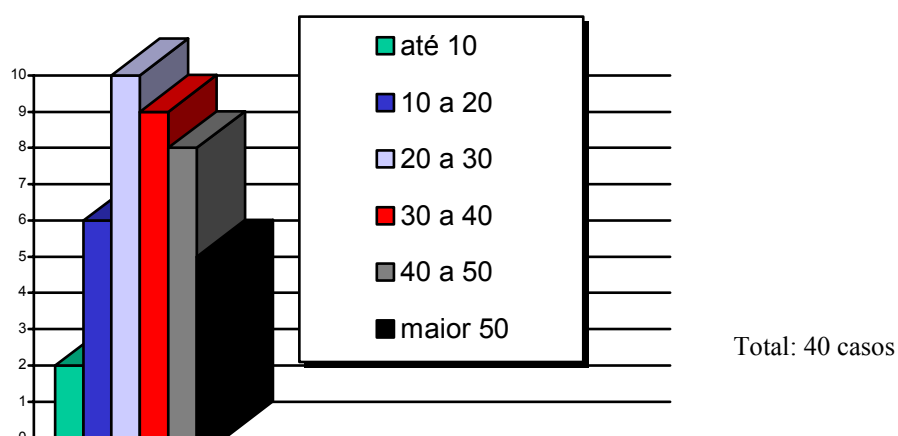


Figura 22: Distribuição dos 40 Casos que Deram Entrada na Emergência com Suspeita de Intoxicação por “Chumbinho”, de acordo com a Faixa Etária.

Estes dados demonstram a ocorrência de intoxicação por “Chumbinho” em todas as faixas etárias, principalmente na faixa de adultos e adultos jovens, significativo em ambos os sexos. Deve-se destacar que haviam quatro menores de 18 anos (P2, P14, P36 e P39). Em todos os casos (100%), a via de intoxicação foi a via **oral**. Da mesma forma, em 100% dos casos, os envenenamentos ocorreram no *ambiente urbano*, em suas próprias *residências*. Dos 40 casos, apenas dois foram acidentais, sendo os demais 38 casos, correspondendo a 95% dos pacientes, tentativas de suicídio (Figura 23). Sabe-se que normalmente intoxicação por tentativa de suicídio é mais grave, porque a dose ingerida é maior (Nouira e col, 1995, Singh e col, 1995). Nenhum caso foi ocupacional. Estes dados foram comparados aos dados reportados por Saadeh e col, em 1996, que apresentaram um estudo com 70 indivíduos adultos, que tiveram intoxicação por carbamatos e organofosforados. Neste estudo, não evidenciou diferenças entre os sexos, com a proporção mulher:homem de 1.1:1, com 86% das ocorrências nos adolescentes e adultos jovens (15 a 29 anos), o que difere de Agarwal (apud Saadeh e col, 1996), que reporta um predomínio masculino, numa proporção de 2.1:1, com a maioria dos casos na terceira década de vida. Nestes aspectos, nossos dados aproximam-se dos achados de Saadeh e col. Entretanto, com relação às circunstâncias dos envenenamentos, Saadeh e col, descrevem em seus pacientes, 64% de tentativas de suicídio, 26% acidental e 7% ocupacional, o que difere dos nossos achados, como pode ser observado na Figura 23. Também com relação ao ambiente onde ocorreram as intoxicações seus dados diferem dos nossos, com 57% no ambiente rural e 43% no ambiente urbano, enquanto tivemos 100% dos casos no meio urbano.

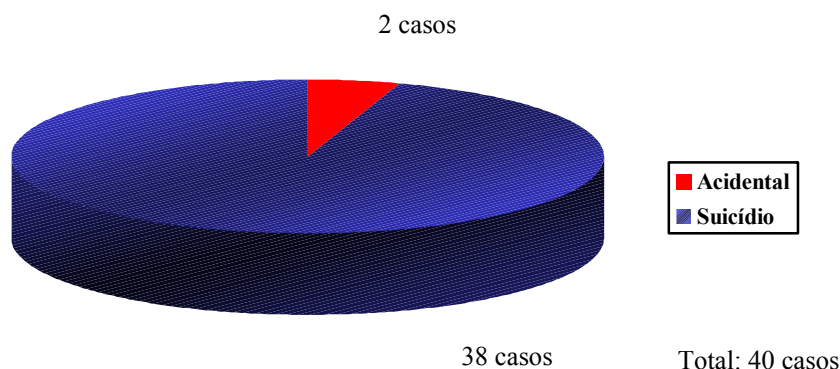


Figura 23: Distribuição dos 40 Casos que Deram Entrada na Emergência com Suspeita de Intoxicação por “Chumbinho”, de Acordo com as Circunstâncias.

Deste grupo, dez pacientes ou não tiveram (assintomáticos), ou tiveram pouca sintomatologia (oligossintomáticos). Quando apresentaram sintomatologia, esta correspondeu a vômitos (6 pacientes), dor abdominal (2 pacientes), e hipermotilidade intestinal (1 paciente), todos provavelmente em decorrência da ação primária em tubo digestivo, sem sinais de comprometimento sistêmico, sendo ainda, fugaz (Anexo 3). Não foi considerada necessária a administração de atropina, sendo apenas feita abordagem com as medidas gerais de descontaminação e tratamento sintomático e suporte. Todos os pacientes mantiveram-se assintomáticos até a alta. O fato poderia ser explicado por algumas possibilidades: 1) não ingestão; 2) ingestão de produto falsificado, sem o princípio ativo; 3) vômitos ou lavagem gástrica precoces, eliminando grande quantidade do produto, diminuindo a absorção, repercutindo clinicamente em pacientes oligo ou assintomáticos. Vale a pena ressaltar tal fato a fim de sustentar a conduta de atropinizar somente pacientes com sintomatologia, independente da história, ou até mesmo do lavado gástrico (+), pois dois destes pacientes tinham relato de lavado positivo (+), e em sete pacientes não foi encontrado relato do aspecto do líquido de lavagem. Consideramos como lavado (+) quando há a presença de grânulos cinza, compatíveis com o aspecto do “Chumbinho”, que é assim chamado pela apresentação em grânulos cor de chumbo, não considerando análise toxicológica, de difícil acesso nos hospitais públicos do Rio de Janeiro.

Foram então separados os pacientes que apresentaram sinais e sintomas mais evidentes, necessitando tratamento com atropina, que perfazem um total de 30 pacientes. A seguir, serão apresentados e discutidos os dados referentes a este grupo.

As manifestações clínicas apresentadas pelos 30 pacientes intoxicados por “Chumbinho”, atendidos na emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro são apresentadas sumariamente na Tabela 6 e. O resumo de cada paciente pode ser observado no Anexo 4.

Tabela 6: Manifestações Clínicas dos 30 Pacientes com Intoxicação por “Chumbinho”.

<b>Manifestações Clínicas</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Percentual</b>
<b>Muscarínicos</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>
Miose	28	93,3%
Broncorréia	22	73,3%
Sialorréia	16	53,3%
Sudorese	14	46,6%
Náuseas/Vômitos	11	36,6%
Dor abdominal	09	30,0%
Incontinência fecal/urinária	06	20,0%
Hiperomotilidade intestinal	06	20,0%
Bradycardia	05	16,6%
Diarréia	05	16,6%
Hipotensão	02	06,6%
Broncoconstricção (sibilos)	02	06,6%
<b>Nicotínicos</b>	<b>25</b>	<b>83,3%</b>
Miofasciculações	22	73,3%
Hipertensão	12	40,0%
Taquicardia	06	20,0%
<b>Sistema Nervoso Central</b>	<b>16</b>	<b>53,3%</b>
Coma	10	33,3%
Sonolência	02	06,6%
Outros sinais de depressão do SNC	02	06,6%
Agitação	02	06,6%
Convulsão	01	03,3%
Ansiedade	01	03,3%
Letargia/fadiga	01	03,3%
Insuficiência respiratória	09	30,0%
Outras alterações respiratórias	03	10,0%

A partir dos achados, pode-se observar que nos pacientes deste estudo, 100% apresentaram pelo menos um efeito muscarínico, 83,3% apresentaram pelo menos um efeito nicotínico, e 53,3% apresentaram pelo menos um efeito sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), conforme pode ser melhor evidenciado na Figura abaixo:

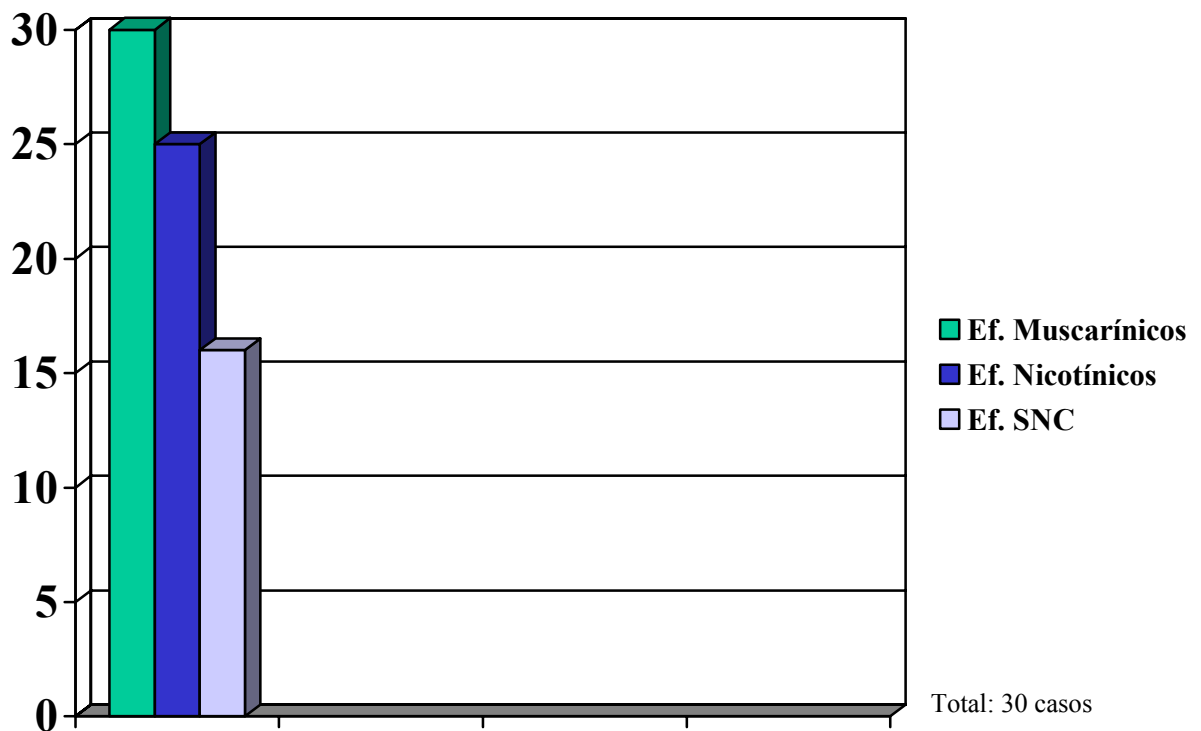


Figura 24: Gráfico Demonstrando a Frequência das Manifestações Muscarínicas, Nicotínicas e do SNC nos 30 Pacientes Intoxicados por "Chumbinho".

Mortensen (1986) refere que a severidade da intoxicação pode ser relacionada ao tipo de receptor mais envolvido e que domina o quadro clínico. Em baixas doses de OF, sintomas muscarínicos são mais proeminentes. Em intoxicações mais severas, pode haver predomínio das manifestações nicotínicas e de SNC. Então, taquicardia e hipertensão (nicotínicos) podem ser considerados sinais de intoxicação mais grave e não devem retardar a terapia, ou confundir o diagnóstico do clínico pouco familiarizado com estas intoxicações.

Os dados encontrados são comparados com quatro trabalhos publicados em periódicos científicos, dos autores a seguir: 1) Zwiener & Ginsburg, em 1988; 2) Liefshitz e col, em 1994; 3) Saadeh e col, em 1996; e 4) Lifshitz e col, 1997.

Zwiener & Ginsburg, em 1988 publicaram uma pesquisa retrospectiva em 37 crianças com envenenamento por carbamatos e organofosforados, que foram



hospitalizadas no Centro Médico das Crianças, em Dallas, durante 11 anos, de junho de 1975 a novembro de 1986. Os pacientes tinham a) história de exposição a carbamatos ou organofosforados; b) sinais e sintomas compatíveis; c) diminuição da colinesterase eritrocitária e/ou plasmática. Os agentes foram identificados como organofosforados (Diazinon, Malathion, Di-syston, Dicrotofós, Clorfenvinfós, Dioxation, Diclorovinil dimetil fosfato, Parathion, Clorpirifós e outros não especificados), e carbamatos (Propoxur, Furadan e outros não identificados). Não foi identificado o Aldicarb em nenhum caso. Todos os envenenamentos ocorreram no ambiente doméstico, e em aproximadamente 70% dos casos as crianças ingeriram carbamatos ou organofosforados que estavam inapropriadamente armazenados, e ao alcance das crianças. Neste estudo os achados mais importantes estatisticamente foram: miose (73%), sialorréia (70%), fraqueza muscular (68%), alteração respiratória (59%), letargia (54%), e taquicardia (49%). Insuficiência respiratória ocorreu em 14 pacientes, e crise convulsiva em oito. Complicações ocorreram em 16 (43%) pacientes, sendo 10 atelectasias ou pneumonite, 4 estridores pós-entubação, um com hematúria, e um com ataxia e convulsão. Mostrou-se relevante o acometimento do SNC (Tabela 7). Baseado no número de transferência de pacientes para o Hospital, com outro diagnóstico (43%), os autores ressaltam a dificuldade em se diagnosticar este tipo de intoxicação em crianças mais novas, que podem não apresentar o quadro clássico.

No segundo estudo, Lifshitz e col (1994) descrevem intoxicação em 26 crianças, sendo 17 com intoxicação por Metomil e nove com Aldicarb. Cem por cento das crianças apresentaram alteração de SNC, com estupor/coma, e hipotonia. Miose ocorreu em 82% dos menores intoxicados com Metomil e 78% dos intoxicados com Aldicarb. Bradicardia foi observada em 18% dos pacientes, associada ao Metomil e 33% dos pacientes associada ao Aldicarb. Chama atenção que nenhuma criança com intoxicação por Metomil e apenas uma com Aldicarb apresentou miofasciculações. Crise convulsiva foi observada apenas em três crianças que ingeriram Metomil. Insuficiência respiratória ocorreu em dois pacientes com Metomil e um com Aldicarb. Os dados demonstram a importância do acometimento do SNC nestas crianças intoxicadas. Da sintomatologia muscarínica merece destaque miose, diarreia e vômito (Tabela 7).

Saadeh e col, em 1996 publicaram dados de uma pesquisa com 70 indivíduos adultos, com intoxicação aguda por carbamatos e organofosforados. Neste estudo, as manifestações muscarínicas foram predominantes, seguidas de manifestações no SNC e efeitos nicotínicos. O predomínio muscarínico encontrado é semelhante a outros estudos (Saadeh e col, 1996). Foi encontrada uma alta prevalência de coma (29%), podendo ser justificada por um relato de que intoxicações por carbamato na infância tenha mais efeitos a nível de depressão do SNC, do que nos organofosforados (Saadeh e col, 1996). Comprometimento respiratório foi encontrado 47%, dos quais 11% necessitaram de assistência respiratória (Tabela 7). Nenhum caso de neuropatia periférica aguda foi identificado. Três pacientes foram ao óbito, com uma mortalidade de 4%. Recirculação do produto ocorreu em um caso, que reapresentou a sintomatologia, e culminou com óbito por fibrilação ventricular tardia (4º dia). Normalmente o óbito ocorre em função da falência respiratória, depressão do SNC, crise convulsiva ou arritmia ventricular. O autor considera a mortalidade baixa quando comparada com a alta mortalidade relatada na década de 70 por Charba e col, Kiss ecol e Lyzhnikov (apud Saadeh e col, 1996). Entretanto, mais recentemente a literatura relata mortalidade similar a este estudo, ou maior (Tsao e col, 1990, Tabela 4 , Anexo 4).

O último estudo referido, onde Lifshitz e col (1997) analisam retrospectivamente 36 crianças até oito anos, e 24 adultos que ingeriram inibidores da colinesterase identificados como os carbamatos Metomil e Aldicarb. Os sinais e sintomas da intoxicação das crianças e adultos com níveis similares de inibição da colinesterase foram comparados. O predominante nas intoxicações pediátricas fora depressão do SNC e hipotonia. Dos efeitos muscarínicos, os principais foram miose e diarreia. Nos adultos, os mais frequentes são miose e miofasciculações. Fasciculações foram infreqüentes nas crianças, assim como a depressão do SNC e a diarreia em adultos (Tabela 7). Todos os pacientes tiveram recuperação completa. Pelo número relativamente grande de pacientes, os autores concluem que a apresentação clínica difere nas crianças e adultos, principalmente no que se refere à depressão do SNC. A ausência dos clássicos efeitos muscarínicos não deve excluir a possibilidade de intoxicação por carbamato em crianças com depressão do SNC. Os autores sugerem que a barreira hemato-encefálica de crianças mais jovens seja mais permeável à

excessiva concentração dos carbamatos ou seus metabólitos, causando depressão do SNC. Também é possível que o carbamato tenha uma diferente afinidade pela colinesterase no SNC, gânglio autonômico e junção mioneural nas crianças mais jovens e nos adultos. Alternativamente, o carbamato pode ter uma diferente taxa de metabolismo e diferente volume de distribuição em crianças e adultos.

Quando comparados os dados de efeitos clínicos do presente estudo com os dados da literatura, pode-se tecer algumas considerações a saber:

É evidente, neste estudo, que as manifestações muscarínicas são particularmente importantes, ganhando relevância a miose, ausente apenas em dois dos 30 casos. Os dados da literatura concordam com a importância das manifestações muscarínicas, e em todos, a miose é um dos principais eventos encontrados, variando de 55% no estudo de Lifshitz em crianças, a 91,7% no mesmo estudo, em adultos. Pode-se observar que estes estudos mostram a miose como principal achado (concordante com nosso estudo) em adultos, enquanto o coma é o principal em crianças (Tabela 7). Apesar da importância da ocorrência da miose, vale a pena salientar, que embora bastante infreqüente, midríase pode ocorrer (Carlton, Simpson e Haddad, 1998).

Tabela 7: Tabela comparando os resultados dos 30 pacientes com intoxicação por “Chumbinho” e outros trabalhos da literatura sobre Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados.

Manifestações Clínicas	Presente estudo Número de pacientes em 30 (%)	Saadeh, 1996 Nº pacientes em 70 adultos (%)	Lifshitz e col, 1997 Nº pacientes em 36 crianças e 24 adultos (%)		Zwiener, 1988 Nº pacientes em 37 crianças (%)	Lifshitz e col, 1994 Nº pacientes em 26 crianças (%)
			Crianças	Adultos		
<b>Muscarínicos</b>	30 (100,0%)					
Miose	28 (93,3%)	60 (86,0%)	20 (55,0%)	22 (91,7%)	27 (73,0%)	21 (80,7%)
Broncorrêia	22 (73,3%)	51 (73,0%)	0	4 (16,6%)		
Sialorrêia	16 (53,3%)	51 (73,0%)	0	2 (8,3%)	26 (70,0%)	
Sudorese	14 (46,6%)					
Náuseas/Vômitos	11 (36,6%)	51 (73,0%)			12 (32,0%)	15 (57,7%)
Dor abdominal	9 (30,0%)	33 (47,0%)			4 (11,0%)	
Incontinência fecal/urinária	6 (20,0%)	17 (24,0%)			4 (11,0%)	
Hipermotilidade intestinal	6 (20,0%)					
Bradycardia	5 (16,6%)	20 (28,0%)	06 (16,0%)	08 (33,3%)	7 (19,0%)	6 (23,0%)
Diarréia	5 (16,6%)		12 (33,0%)	0	10 (27,0%)	
Hipotensão	2 (06,6%)	12 (17,0%)				
Broncoconstricção (sibilos)	2 (06,6%)					
<b>Nicotínicos</b>	25 (83,3%)					
Miofasciculações	22 (73,3%)	31 (44,0%)	2(5,5,0%)	20 (83,3%)	8 (22,0%)	1 (3,8%)
Hipertensão	12 (40,0%)	15 (22,0%)				
Taquicardia	06 (20,0%)	25 (36,0%)			18 (49,0%)	
<b>Sistema Nervoso Central</b>	16 (53,3%)					
Coma	10 (33,3%)	20 (29,0%)	36(100,0%)	0	8 (22,0%)	26 (100,0%)
Insuficiência respiratória	9 (30,0%)	2 (3,0%)			14 (38,0%)	3 (11,5%)
Sonolência	2 (6,6%)					
Outros sinais de depressão do SNC	2 (6,6%)				7 (19,0%)	
Agitação	2 (6,6%)	07 (10,0%)		0		
Convulsão	1 (3,3%)		3 (8,0%)		8 (22,0%)	3 (11,5%)
Ansiedade	1 (3,3%)				5 (13,0%)	

A hipersecreção glandular também demonstra importância neste estudo, representada em ordem pela broncorréia (73,3%), sialorréia (53,3%) e sudorese (46,6%). Pode-se concluir então, que são bons parâmetros para confirmar o diagnóstico, mas sua ausência não o exclui. Nos dados de Saadeh e col em adultos, foi encontrado o mesmo percentual (73%) de broncorréia. Nos pacientes adultos relatados por Lifshitz, entretanto, a broncorréia correspondeu a apenas 16,6%. Apenas no trabalho de Lifshitz em crianças não foi observado broncorréia em nenhum caso. Os outros trabalhos não fazem referência (Tabela 7).

As outras manifestações muscarínicas também foram bastante relevantes neste estudo (Tabela 6, Anexo 4, Tabela 2). Entretanto, merece atenção a bradicardia e a hipotensão, que são consideradas como clássicas nas intoxicações por carbamatos e organofosforados. Neste estudo, observou-se 16,6% de bradicardia e 06,6% de hipotensão, números relativamente baixos, em se tratando de manifestações consideradas clássicas nestes casos (Saadeh e col, 1996). Os demais estudos comparados também não demonstram ocorrência muito importante destes achados, nem em adultos, nem em crianças, com a bradicardia perfazendo, no máximo, 33,3% dos pacientes (Lifshitz, 1997) (Tabela 6). Bardin e col (1994) referem a clássica importância da bradicardia no diagnóstico, embora recentes estudos mostrem a taquicardia mais frequente, provavelmente resultante de uma estimulação nicotínica pré-ganglionar, seguida por uma liberação de adrenalina e noradrenalina, levando a um predomínio de efeitos adrenérgicos no coração.

Encontramos, neste estudo, relevante sintomatologia nicotínica (83,3%). O principal achado foram as miofasciculações, encontradas em 73,3% dos pacientes (Tabela 7, Anexo 4, Tabela 3). Lifshitz achou dados próximos em seu estudo em adultos, em 1997. Os estudos em crianças não demonstram relevância das miofasciculações. A hipertensão esteve presente em 40,0% dos pacientes, à semelhança do estudo de Saadeh (em adultos), que apresentou em 44,0% dos pacientes. Em ambos os estudos, foi mais frequente do que a clássica hipotensão. A taquicardia, por sua vez, esteve presente em 20,0% dos nossos pacientes, também similar ao estudo de Saadeh e col (22,2%). É importante que se ressalte estes dados a fim de que a presença deles não retarde o diagnóstico e por sua vez, o tratamento, uma vez que sendo clássico o predomínio muscarínico na intoxicação, o médico generalista pode retardar o

diagnóstico aguardando o aparecimento das clássicas bradicardia e hipotensão que muitas vezes, não ocorrerão (Tabela 7).

Com relação ao acometimento do SNC, nós encontramos uma sintomatologia exuberante em adultos, ao contrário dos dados de literatura comparados, que demonstram importância do acometimento do SNC em crianças, mas não tão importante em adultos. No nosso estudo, aproximadamente metade dos nossos pacientes (53,3%) tiveram algum grau de acometimento do SNC, sendo encontrados, em ordem de frequência coma (33,3%), insuficiência respiratória (30%), sonolência (06,6%), agitação (06,6%), convulsão (03,3%), e outros. Estes dados demonstram a gravidade da intoxicação por “Chumbinho” (Tabela 7, Anexo 4, Tabela 3).

Trinta por cento dos pacientes apresentaram Insuficiência Respiratória; valores próximos aos encontrados por Saadeh e col (47%), em adultos e Tsao e col (1990) que reportaram 40% de Insuficiência Respiratória. É provavelmente a complicação mais séria das intoxicações por carbamatos e organofosforados (Saadeh e col, 1996). A sua patogênese é multifatorial, e relacionada à excessiva secreção brônquica, broncoespasmo, edema pulmonar, pneumonias por aspiração, e paralisia de musculatura respiratória e ação central. Atropinização inadequada ou tardia tem sido implicada como um dos fatores responsáveis pela pneumonia por aspiração e falência respiratória nestes envenenamentos (Saadeh e col, 1996), uma vez que com a atropinização plena a reversão do quadro pulmonar ocorreria mais rapidamente, diminuindo o risco de complicações.

No grupo dos 40 pacientes, haviam duas crianças menores de 12 anos (p2 com 2 anos e P 39 com 1 ano). Quando separados os 30 pacientes sintomáticos só restou uma criança (P2), com dois anos de idade. Esta criança apresentou miose, broncorréia, sudorese, sialorréia, incontinência fecal, vômitos e hipermotilidade intestinal, além de sintomatologia de SNC, representada por sonolência e fraqueza. Não teve sintomatologia nicotínica. Por ter sido apenas um caso na infância, deteremo-nos apenas em relatar a sintomatologia, sem fazer qualquer correlação (Anexo 4), em relação à faixa etária.

Dos 30 pacientes sintomáticos, 17 apresentaram grânulos compatíveis com “Chumbinho”, no líquido da lavagem gástrica, três foram negativos, mas precedidos de

vômitos, um foi negativo, e nove sem relato.( Anexo 4, Tabela 1). O lavado positivo, então, é considerado um auxílio diagnóstico, embora não se possa excluir o diagnóstico, caso seja negativo. É limitado, principalmente porque não dispomos, na maioria dos serviços, de recursos laboratoriais para analisá-lo, a fim de se esclarecer qual ou quais os agentes envolvidos, como foi feito nos estudos apresentados. Nos países em desenvolvimento, são raros os locais que dispõem de um laboratório de toxicologia, para nortear o diagnóstico, inclusive com a identificação do agente. Na maioria das vezes, é difícil até mesmo a dosagem da colinesterase, que é um exame relativamente mais simples. Desta forma, na prática, temos que lançar mão de vários recursos semióticos para fazer um diagnóstico sindrômico, e somado às características epidemiológicas, tentar definir a classe do agente: carbamato/organofosforado. Ou ainda, caso não haja a melhora clínica esperada, com o tratamento adequado, suspeitar de organofosforado.

O tempo de permanência no hospital variou de um dia, nos pacientes com pouca sintomatologia, e resposta rápida ao tratamento (P11 e P16), a oito dias, em um paciente com complicação (P9). Três pacientes tiveram pneumonia como complicação (Anexo 3, Tabela 4).

A quantidade de atropina utilizada variou bastante, sendo definida pela necessidade de cada paciente. Dos pacientes onde foi possível ter certeza da quantidade exata de ampolas de atropina utilizadas, a partir da revisão dos prontuários, podemos perceber que variou de três ampolas (0,75 mg), a 756 ampolas (189 mg) (Anexo 4). O tempo e esquema de atropinização também variou de acordo com as necessidades individuais. Ford (1993) refere que em seus pacientes intoxicados por organofosforados, a quantidade de atropina utilizada foi bastante variável. Singh e col (1995), concordam que a dose de atropina diária varia de acordo com o paciente. Mostram um estudo com 18 pacientes com envenenamento severo por organofosforados, em que a dose média de atropina no primeiro dia foi 178,9 mg (variando entre 60 a 480 mg) e diminuindo nos dias subsequentes. Todos os pacientes foram tratados em Unidade de Terapia Intensiva. Quatro pacientes morreram, dois por edema pulmonar, um por arritmia e um por pneumonia por aspiração.

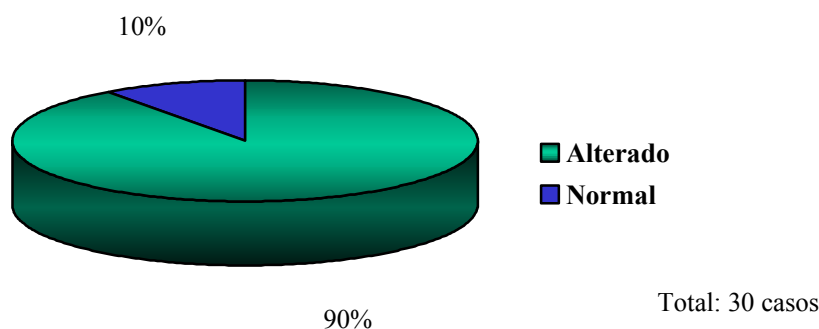


Figura 25: Representação Gráfica do Percentual de Alterações Laboratoriais Encontradas nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.

Com relação às alterações laboratoriais, 90% dos pacientes tiveram algum tipo de alteração laboratorial (Figura 25), sendo a seguir descritas as mais importantes (Figura 26). Com relação à glicemia, 76,9% dos pacientes tiveram hiperglicemia à entrada na emergência, variando de 128 a 446 mg% (Normal: 70-110 mg%), retornando a valores normais ou próximos aos normais no segundo dia (Anexo 3, Tabela 5). Garber (1987) refere hiperglicemia em intoxicações por carbamatos, e Ferreira e col (1992) referem hiperglicemia em intoxicações por “Chumbinho” no Rio de Janeiro. A amilase esteve alterada em 45,45% dos casos, mas com evolução normalmente benigna. Os níveis variaram de 88 a 2.630 U/l (Normal: até 82 U/l). O principal caso de pancreatite foi no P21, que foi ao óbito, como será descrito a seguir. Os dados corroboram os achados de Rosati e col, que publicaram em 1998 trabalho sobre pancreatite em intoxicações por “Chumbinho” em pacientes atendidos na emergência do Hospital Universitário Antônio Pedro. Cerca de 78% dos pacientes tiveram alteração no hemograma, sendo a principal, a leucocitose com ou sem desvio (Anexo 4, Tabela 5), como já descrito em 1987, por Garber. Ford (1993) também refere hipokalemia, hiperglicemia e leucocitose associados a organofosforados.



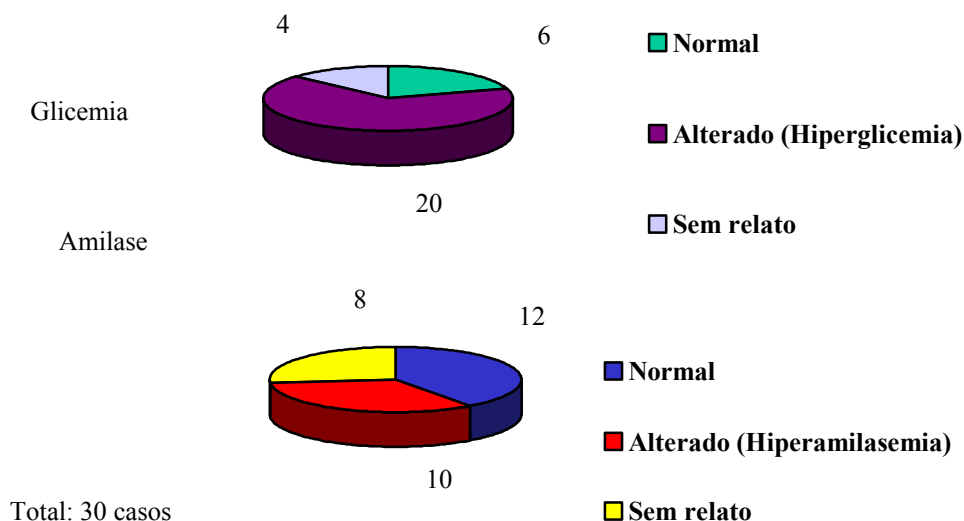


Figura 26: Principais Alterações Laboratoriais Encontradas nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”, com sua Representação Percentual.

Ocorreram três óbitos no estudo, perfazendo 10% dos pacientes sintomáticos (Figura 27), correspondendo aos pacientes P17, P18 e P21. Consideramos este índice de mortalidade alto, quando comparados aos resultados de Saadeh e col, 1996 (4%); sendo menor que os dados reportados pelos mesmos, da década de 70, na Índia (14%) e Rússia (40%) (Saadeh e col, 1996). Noura (1994) entretanto, refere que a mortalidade em envenenamentos agudos por organofosforados varia entre 10 e 20 %, ocorrendo geralmente devido à insuficiência respiratória e apresenta um estudo com 30 pacientes intoxicados por organofosforados, com índice de óbito de 10%, o mesmo índice encontrado no grupo apresentado. Singh e col (1995) relatam que a alta mortalidade referida à intoxicação por inibidores da colinesterase pode ser atribuída a um diagnóstico tardio e a um tratamento pouco adequado. Tsao e col (1990) discutem a maior gravidade das intoxicações por tentativa de suicídio, com maior exposição (dose elevada) e correlacionam este fato ao mais severo envenenamento dos seus pacientes intoxicados por carbamatos e organofosforados, e à alta mortalidade do grupo que avaliou, que foi de 20,6%. Os 64 pacientes que não desenvolveram Insuficiência Respiratória (IR) sobreviveram. O uso da Pralidoxima não reduziu a incidência de IR. Deduziram que a severidade do envenenamento, o colapso vascular e a pneumonia foram os fatores predisponentes para o desenvolvimento da IR nos seus pacientes, e que o tratamento agressivo, além da prevenção destas complicações são fatores que podem diminuir a incidência de IR; em outras palavras, reduzir a mortalidade. Estes dados demonstram claramente a gravidade destas intoxicações.

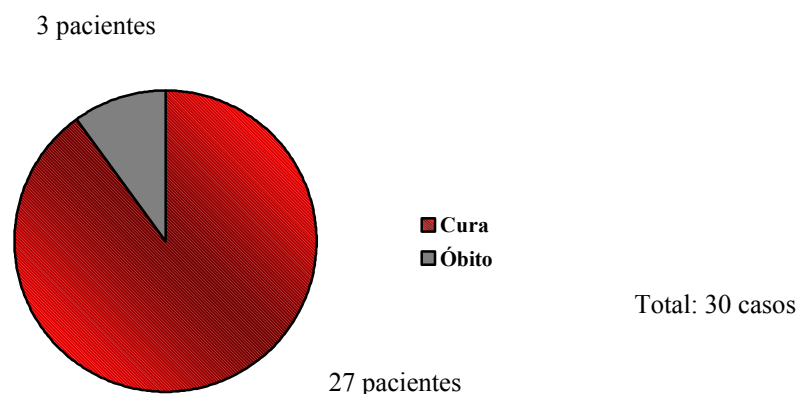


Figura 27: Representação do Número de Óbitos nos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.

Dentre os pacientes que foram ao óbito neste estudo, P17 deu entrada no Hospital com quadro grave, provavelmente por ingestão de grande quantidade, fez quatro paradas cardíacas, sendo intensamente atropinizada, sem melhora do quadro. O líquido de lavagem gástrica neste caso, foi negativo. Interrogada possível associação ou intoxicação por organofosforado, por manter-se não responsiva à terapia com atropina apenas. Na paciente P13, que não respondia adequadamente à terapia com atropina apenas, foi suspeitado de associação com organofosforado e feito Contrathion, havendo melhora do quadro, evoluindo para a cura. O segundo paciente que foi ao óbito (P18), foi encontrada desacordada em sua residência, em meio a vômitos, urina e fezes, e deu entrada no hospital em coma não responsivo a estímulos, extremamente grave, evoluiu para parada cardio-respiratória, que foi revertida. O líquido de lavagem foi negativo (relato de vômito), podendo representar que a ingestão tenha sido há várias horas, ou que vomitou os grânulos. Evoluiu para o óbito. O terceiro paciente que foi ao óbito (P21) deu entrada no hospital com diagnóstico de edema agudo de pulmão, o que retardou o início do tratamento específico, sendo inicialmente tratado com Morfina, Lasix, Aminofilina e Adalat. Evoluiu com coma e insuficiência respiratória franca, sendo submetido a ventilação mecânica. Como o paciente piorou apesar do tratamento, pensou-se em intoxicação por “Chumbinho”, foi feita lavagem gástrica com saída de material compatível. Só então se iniciou o tratamento, com melhora significativa. O paciente teve ainda, como complicação, pancreatite. O óbito ocorreu no quarto dia, aproximadamente 72 horas após suspensa a atropina. Havia relato de roncos

pulmonares no prontuário, sendo prescrita aminofilina. Os dados sugerem que tenha havido recirculação do produto, fato conhecido nas intoxicações por fosforados, após uma melhora inicial (Saadeh e col, 1996). Martinez-Chuecos (apud Saadeh e col, 1996) observaram concentrações dos inseticidas organofosforados em tecidos gordurosos em pacientes intoxicados, cerca de 20 a 30 vezes maior do que a concentração plasmática, por isso, a redistribuição dos inseticidas do tecido gorduroso pode ser a maior causa da recidiva do quadro agudo, observado nos casos de intoxicação por organofosforados. Saadeh e col relatam um óbito no quarto dia após, por aparente recirculação, havendo fibrilação ventricular. Consideramos que tenha havido o mesmo com o paciente P21. Podemos supor que quanto mais tempo se necessita para fazer o diagnóstico e iniciar o tratamento, maior a possibilidade de óbito. Supomos ainda, que nos casos onde há parada cardio-respiratória, o prognóstico é bastante reservado. Outro ponto relevante, também ressaltado por Saadeh e col (1997), é que o clínico normalmente não tem na sua formação informações precisas sobre o comportamento destas intoxicações, faltando-lhe dados para a compreensão do evento, o que leva a um diagnóstico tardio, e pequena percepção de fatos, como o aparecimento de recirculação, o momento de se suspeitar por intoxicação mista, com a possibilidade da presença de fosforados, e não tem a agilidade necessária, no momento da mudança na conduta, como ocorreu com o paciente P13. Estes aspectos (diagnóstico tardio e atropinização inadequada) são muitas vezes, decisivos na evolução dos pacientes, e fortemente ligados à mortalidade destes envenenamentos (Zwiener e Ginsburg, 1988, Tsao e col, 1990, Singh e col, 1995, Saadeh e col, 1997).

Uma vez estabelecido o diagnóstico, o tratamento deve ser adequado e incisivo. É indiscutível a necessidade de atropinização plena, embora na prática, não percebemos a necessidade de esperar o aparecimento de sinais de intoxicação atropínica para iniciar a retirada da atropina, com o espaçamento das doses. Uma vez que haja melhora clínica, principalmente a nível de controle da hipersecreção, já se pode iniciar o espaçamento. Nota-se no estudo, assim como pela literatura revisada, que não se deve utilizar como parâmetro de avaliação de atropinização a miose, que foi observada ser de desaparecimento tardio, assim como a miofasciculação, esta última inclusive, que não é bloqueada pela atropina. A midríase também não é um bom parâmetro para avaliar a atropinização, pois pode ser de aparecimento tardio ou ainda pela própria intoxicação,

denotando atividade nicotínica (Ford, 1993, Rosati e col, 1995) Nem sempre, pela revisão dos prontuários pode-se observar o momento claro do desaparecimento destes sinais, mas pudemos identificar relatos de manutenção da miose e fasciculações tão tardios quanto 21 horas após a entrada na emergência, no paciente P24.

Zwiener e Ginsburg (1988) referem que 49% dos seus pacientes pediátricos tiveram taquicardia e em todos foi realizada atropinização plena, a despeito da frequência cardíaca. Todos os pacientes tiveram diminuição da frequência cardíaca e nenhum desenvolveu arritmia. Nos nossos pacientes, 20% desenvolveram taquicardia, com resposta semelhante. Nenhum dos pacientes que foi ao óbito apresentava taquicardia à entrada na emergência (Anexo 4). Estes dados reforçam que a atropinização deve ser plena, mesmo em pacientes taquicárdicos, embora já tenha sido sugerida a possibilidade de haver um aumento da frequência cardíaca (Zwiener e Ginsburg, 1988). Esta possibilidade não foi confirmada por Zwiener e Ginsburg (1988), nem no presente estudo. O que se observa muitas vezes, é que o clínico tende a usar doses inadequadas de atropina, principalmente nestas situações (Zwiener e Ginsburg, 1988), o que piora muito o prognóstico.

Com relação à utilização do Contrathion, consideramos que deve ser vista com reserva, mas pode haver momentos em que pode ser indicado. No grupo apresentado, foi utilizado Contrathion no paciente P13, no qual estava sendo feito o tratamento adequado, sem a resposta clínica esperada. Entretanto, pelas considerações feitas no capítulo de tratamento e pela observação dos casos descritos, não indicamos de rotina no tratamento da intoxicação por “Chumbinho”. Sua indicação deve ser precisa e obedecer à indicação que é consenso, ou seja, nos casos graves, que não respondam ao tratamento correto (descontaminação adequada e atropinização plena), após algumas horas, ou quando há suspeita da presença de organofosforado. Entende-se como resposta clínica adequada a melhora do paciente como um todo, principalmente da sintomatologia muscarínica, que é a primeira a iniciar a reversão, e não a reversão total do quadro, o que normalmente só é conseguido horas após o início da atropinização. Quando não há a resposta adequada, há suspeita clínica de associação com organofosforado e deve ser considerada a utilização do Contrathion.

Envenenamentos severos com Aldicarb são incomuns, por isso, a experiência clínica no tratamento é limitada (Burgess e col, 1994). Desta forma, os relatos de óbito, são raros (Burgess e col, 1994). Contudo, no Brasil ocorrem inúmeras intoxicações por Aldicarb, sobretudo no Rio de Janeiro.

Não há como discutir sobre as intoxicações por “Chumbinho”, no Rio de Janeiro, sem que se comece pela questão legal. O “Chumbinho” é um pesticida da classe dos carbamatos, o Aldicarb (Temik®), desviado do seu uso exclusivo como inseticida, e usado no comércio informal como raticida. No Brasil, há referência ao uso ilegal, desde o final da década de 80 (Fuzimoto, Moraes e Caldas, 1991; Ferreira, Barbosa e Rosati, 1992; Moraes e col, 1995; Rosati e col, 1998; Moares e col, 1998), e tem sido um importante problema de saúde pública no estado do Rio de Janeiro, tanto pela gravidade das intoxicações, com alta mortalidade, quanto pela difusão do uso. Além do Brasil, outros locais também já tiveram problemas com a utilização ilegal do aldicarb como raticida (Lifshitz e col, 1997; CDC, 1997 e CDC, 1999)

O produto comercial é desviado do seu uso agrícola, sem receituário agrônômico, fracionado em pequenos frascos de penicilina ou outros frascos plásticos pequenos, e vendido sem qualquer rótulo de identificação. Tal fato e a forma como ocorre são completamente contrários às determinações da Lei N° 7.802, de 11 de julho de 1989, do Presidente da República, a chamada “Lei dos Agrotóxicos”, que normatiza a pesquisa, experimentação, produção, armazenamento, comercialização, utilização, registro, controle, fiscalização e inspeção dos agrotóxicos (Souza e col, 1998).

Esta lei, entre outras coisas, define (Souza e col, 1998):

“Os agrotóxicos, seus componentes afins, de acordo com a definição do art. 2° desta Lei, só poderão ser produzidos, exportados, importados, comercializados e utilizados, se previamente registrados em órgão federal...” (art. 3°)

“As pessoas físicas e jurídicas que sejam prestadoras de serviços na aplicação de agrotóxicos, ... ou os que produzem, importem, exportem ou comercializem, ficam obrigadas a promover os seus registros nos órgãos competentes, do Estado ou do Município...” (art. 4° ). O “Chumbinho” não tem registro. O Temik (Aldicarb) tem registro para comércio como inseticida agrícola apenas.

Com relação às embalagens, entre outras coisas, define que devem ser feitas de modo a impedir vazamentos ou alteração do conteúdo, devem conter lacre, e rótulos próprios, que devem trazer o nome do produto, nome e concentração do princípio ativo e outros componentes, nome e endereço do fabricante, número de registro, o lote, a classificação toxicológica, data de fabricação e vencimento, o intervalo seguro entre a aplicação e o consumo do produto, indicações de uso, possíveis efeitos à saúde, precauções, símbolos de perigo, instruções em caso de acidentes, incluindo sintomas e antídoto (art. 6º). O frasco de “Chumbinho” não é lacrado e o rótulo, quando há, têm apenas a inscrição “Chumbinho”.

“A venda deverá ser feita apenas mediante um receituário próprio, prescrito por profissionais legalmente habilitados...” (art. 13). O “Chumbinho” é vendido indiscriminadamente pelo comércio informal no Grande Rio.

As responsabilidades administrativas, civil e penal cabem ao profissional, ao usuário, ao comerciante, registrante, produtor, e empregador; ou seja, qualquer um que não aja de acordo com a lei. (art.14)

“Aquele que produzir, comercializar, transportar, aplicar ou prestar serviço na aplicação de agrotóxicos, seus componentes e afins, descumprindo as exigências estabelecidas nas leis e nos seus regulamentos, ficará sujeito à pena de reclusão de 2 (dois) a 4 (quatro) anos, além de multa ...” (art. 15)

Então, podemos constatar que o “Chumbinho” fere a diversos itens desta lei, pois não tem registro, não tem rótulo, a embalagem é fracionada, é desviado da agricultura, sem receituário. Conclui-se então, que é um produto ilegal, e quem o comercializa está sujeito às penalidades previstas. Têm-se informações, através do CCIIn-HUAP-UFF de que no passado já foram feitas denúncias da comercialização do “Chumbinho” e promovidas atividades de repressão, com apreensão do produto e detenção dos vendedores ambulantes, que posteriormente eram soltos, sem que se consiga o controle do desvio e venda do produto, que deveria ser controlada pelo receituário agrônomo.

Em virtude deste comércio ilegal, pode-se observar desde o final da década de 80, um número significativo e crescente de intoxicações por “Chumbinho”,

inicialmente no Grande Rio e posteriormente difundido a outros Estados. O “Chumbinho”, pelo seu “tempo de mercado”, é bastante conhecido do público. No Rio de Janeiro, todos conhecem o *veneno de rato* que “mata o rato”, “seca o rato”, como pode-se observar nas placas das bancas de camelô. Já se formou uma cultura de que o “Chumbinho” é extremamente eficaz, tendo em vista que o rato morre pouco tempo após a ingestão, sendo normalmente encontrado morto pelo indivíduo. Na verdade, o “Chumbinho”, como os raticidas agudos, esbarra na questão da refugagem. Estes produtos matam um ou dois ratos, mas não fazem o controle do grupo todo. Os ratos são sociáveis e enviam ratos doentes ou velhos para experimentar o alimento, antes que a colônia toda coma. Como os sintomas aparecem rapidamente, os ratos associam o mal estar ao que acabaram de experimentar e não voltam para comer o resto, nem o resto da colônia se alimenta do produto contaminado (Francischi, 1996). Ao contrário, os raticidas anticoagulantes, prevendo este comportamento dos ratos, foram elaborados para terem sintomatologia tardia, levando toda a colônia a ingerir o raticida (Francischi, 1996). É importante que se aborde este aspecto, para se esclarecer que ao contrário do que o público acredita, o “Chumbinho” não é eficaz, pois mata um rato, mas não resolve o problema, que reaparecerá logo, na mesma residência, ou na vizinhança. Quando se aborda a educação para a prevenção este é um ponto importante, porque se as pessoas estiverem esclarecidas e não comprarem, este poderá ser um dos caminhos para se restringir a venda.

Dada a toxicidade e a facilidade em se adquirir um frasco, o “Chumbinho”, como demonstrado pela estatística das notificações do CCIn-HUAP-UFF, é o principal agente envolvido nas tentativas de suicídio, além de ter ocorrência significativa nos acidentes na infância. Este fato o torna um importante problema de saúde pública no Rio de Janeiro, por isto foi escolhido como objeto desta dissertação.

Optou-se por fazer avaliação da epidemiológica baseada na estatística do CCIn-HUAP-UFF, pois não há dados disponíveis que demonstrem claramente o número de casos, circunstâncias, mortalidade ou qualquer outro dado, quer no Sistema Único de Saúde, quer no SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológica), que congrega informações dos Centros de Intoxicações de todo o país. O SINITOX até então, classificava as intoxicações por pesticidas em Pesticidas Agrícolas ou de Uso Doméstico, ou ainda, Raticidas. O evento intoxicação por “Chumbinho” tem

preocupado as instituições que convivem com o problema, por estar aumentando e se difundindo para outros estados. Por este motivo, o SINITOX incluiu recentemente em seu protocolo de envio de dados, a classificação raticida ilegal, querendo referir-se ao “Chumbinho”, que seria destacado desta forma. Contudo, ainda assim não se poderá afirmar que a totalidade de casos desta classificação corresponda a “Chumbinho”, pois tem-se referência a utilização de outros agentes “ilegalmente” como raticidas, em alguns locais. Entretanto, esta atitude demonstra a preocupação com o “Chumbinho”, principal agente isolado envolvido em intoxicações no Rio de Janeiro. Merece chamar atenção o fato de que intoxicações exógenas são de notificação compulsória em 24 horas, no Rio de Janeiro. Mesmo assim, há uma imensa subnotificação, mesmo para os Centros de Intoxicação, e muito maior se feita pelo BIN (Boletim Interno de Notificação), distribuído e recolhido pelas Secretarias Municipais de Saúde.

O presente trabalho pretende apresentar uma proposta que visa facilitar o diagnóstico clínico da intoxicação e nortear a conduta inicial para o clínico dos serviços de emergência, numa tentativa de contribuir para a redução da mortalidade destes envenenamentos. Para esta proposta, foi previamente preparado um protocolo para a coleta sistematizada dos dados, constando de uma ficha padrão de orientação diagnóstica e conduta, e uma ficha de coleta de dados, composta por dados de identificação, porém sem o nome do indivíduo, anamnese, exame físico e exames complementares, além do tratamento (Anexo 5). Foi ainda proposta, baseada na análise dos 40 casos e dos trabalhos referidos na literatura, uma classificação de acordo com o grau de intoxicação no primeiro atendimento, baseada em parâmetros clínicos apenas. Optou-se por fazer esta classificação por ser simples e não necessitar de análise toxicológica, de difícil acesso na rotina clínica. O grau de intoxicação proposto baseia-se no fato de que as intoxicações por “Chumbinho” relatadas neste documento foram pela via oral, e que por isso, os sintomas iniciais são relativos à toxicidade no aparelho digestivo. Por isso, foram chamados de Sinais Menores. Os Sinais Maiores são aqueles que já demonstram um comprometimento sistêmico. Foram selecionamos sinais que devem ser considerados de gravidade: a) miofasciculações generalizadas, por representar relevância das manifestações nicotínicas no envenenamento, o que é considerado um sinal de gravidade, e por poder levar à fadiga da musculatura respiratória; b) Insuficiência Respiratória; c) Crise Convulsiva; d) Coma; e e) Parada cardíaca. Os sinais maiores e menores, assim como os sinais de gravidade podem ser



observados no Protocolo, no Anexo 5. Desta forma, objetiva-se facilitar a classificação, individualizar e nortear o tratamento, uma vez que propomos os parâmetros iniciais de tratamento, de acordo com a classificação. No protocolo proposto, os pacientes após a alta hospitalar devem ser encaminhados ao acompanhamento ambulatorial, com referência psiquiátrica, clínica e neurológica. Um protocolo de pesquisa, incluindo exames laboratoriais e o tratamento individualizado proposto é explicitado no Anexo 5. Este protocolo já está sendo avaliado no mesmo hospital, a fim de testar sua eficiência. É solicitado no protocolo a dosagem da enzima CKMB, pois foi observado uma elevação dos seus níveis na observação dos pacientes deste estudo, e sua avaliação faz parte de uma nova pesquisa do grupo em andamento. Esta elevação pode representar um comprometimento subclínico do músculo cardíaco, e até o momento, não foi encontrado na literatura revisada nenhuma referência a este achado.

Sabe-se que a internação em Unidade de Terapia Intensiva é muito importante na definição do prognóstico destes pacientes, conforme abordado previamente, e nos países em desenvolvimento, como o Brasil, não se dispõe amplamente deste recurso, sendo a ventilação mecânica normalmente possível apenas em hospitais de grande porte. As análises toxicológicas são ainda muito mais difíceis, e em alguns lugares, impossíveis. Acreditamos que uma proposta simples e prática, como a apresentada, pode ajudar no manejo destes pacientes, nas precárias condições de que dispomos, e das dificuldades do serviço público, onde normalmente estes pacientes são atendidos.

A proposta apresentada nesta dissertação é uma tentativa de padronizar a classificação e o tratamento destes pacientes, muito embora devemos deixar claro que cada paciente vai definir seu tratamento, a partir da sua própria resposta ao mesmo. Esta proposta pretende apenas, ajudar no diagnóstico (algumas vezes difícil para o clínico) e nas dosagens iniciais dos medicamentos utilizados, podendo e devendo ser flexível, inclusive porque durante a evolução o paciente pode passar por vários graus.

## 5. CONCLUSÕES

As principais conclusões que podem ser tiradas a partir do exposto são listadas a seguir.

- 1- As intoxicações por “Chumbinho” representam um grave problema de Saúde Pública no Rio de Janeiro, com elevada mortalidade. São amplamente utilizados nas tentativas de suicídio, sendo também importantes nos acidentes na infância.
- 2- O intervalo de tempo decorrente entre a exposição aguda e o atendimento médico representa importante fator de risco inerente ao aumento da mortalidade. É fundamental que o diagnóstico seja precoce e o tratamento seja rápido e efetivo. O tratamento intensivo é bastante importante na definição do prognóstico destes pacientes. Caso não seja possível internação em UTI, os pacientes devem ser tratados com dose plena de atropina e assistência médica integral, com reavaliações a curtos intervalos de tempo.
- 3- A utilização do Contrathion é controversa e deve ser vista com reservas. Consideramos a sua utilização em casos em que o paciente não responda à terapia (descontaminação efetiva e atropinização plena) após horas, ou que se suspeite da presença de organofosforado. Ainda assim, recomendamos consultar um Centro de Controle de Intoxicações, antes de iniciar o Contrathion.
- 4- É importante que se produzam mais estudos na tentativa de melhor compreender estas intoxicações agudas, e que possam contribuir para a redução da morbi-

mortalidade referente a estes envenenamentos. Acreditamos que é possível, mesmo nas condições muitas vezes precárias dos hospitais públicos do Rio de Janeiro. Os dados deste estudo demonstram que com uma melhor compreensão do evento, pode-se ter uma abordagem mais efetiva e consciente. Os dados de mortalidade demonstram a gravidade destes envenenamentos, mas é semelhante a alguns dados de países desenvolvidos, onde se tem melhores condições diagnósticas e terapêuticas. Diante disso, os dados sugerem, que o simples conhecimento do comportamento destas intoxicações pode ajudar a reduzir a mortalidade.

## 6 – RECOMENDAÇÕES

- 1- É fundamental que se controle o comércio ilegal do “Chumbinho” como raticida, principalmente pela toxicidade e alta morbi-mortalidade. É importante que se conscientize a população sobre os riscos do produto, a fim de diminuir sua venda, e que se chame a atenção e se sensibilize as autoridades para a gravidade do problema, a fim de se unir para o controle da venda ilegal. Recomenda-se para tal que as intoxicações sejam notificadas através do BIN (Boletim Individual de Notificação), que já é de notificação compulsória, embora raramente seja preenchido, a fim de que se produzam dados da ocorrência no Estado e desta forma, tenha-se uma ferramenta para a sensibilização das autoridades. As campanhas abertas à comunidade devem ser vistas com critérios, para não estimular o uso, já que é tão importante nas tentativas de suicídio.
- 2- Como medidas de prevenção da intoxicação podem quase eliminar o problema em pediatria, visto que a maior parte das intoxicações ocorre no ambiente doméstico, devido ao fácil acesso dos menores aos produtos.
- 3- É necessário que se faça um *follow-up* destes pacientes, com avaliação clínica, laboratorial, neurológica e psiquiátrica, pois a literatura carece de informações sobre possíveis efeitos tardios após intoxicações agudas por Aldicarb.
- 5- Recomendamos consultar um Centro de Controle de Intoxicações, em casos de intoxicações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRIGHT, R.K.; KRAM, B.W.& WHITE, R.P. Malathion Exposure Associated With Acute Renal Failure. *JAMA*, 250 (18): 2469, 1983.
- ALVES, L.M; BORGES, F.& MORAES, A.C.L. Aspectos Epidemiológicos das Intoxicações Exógenas Notificadas ao CCIn-HUAP-UFF em 1995 e 1996. In: IX Congresso Médico Centro-Norte Fluminense e XXI Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do Rio de Janeiro - SGORJ, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, 1997.
- ALVES, L.M; BORGES, F. & MORAES, A.C.L. Epidemiologia das Intoxicações Pediátricas Notificadas ao Centro de Controle de Intoxicações de Niterói, nos anos de 1995 e 1996. In: IX Congresso Médico Centro-Norte Fluminense e XXI Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do Rio de Janeiro - SGORJ, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, 1997.
- AUITO, L.A.; PAVLAKIS, S.G. & BOXER, R.A. Life-threatening Organophosphate-induced Delayed Polyneuropathy in a Child After Accidental Chlorpyrifos Ingestion. *The Journal of Pediatrics*, 122 (4): 658-660, 1993.
- BALALI-MOOD, M. & SHARIAT, M. Treatment of Organophosphate Poisoning. Experience of Nerve Agents and Acute Pesticide Poisoning on the Effects of Oximes. *J. Physiology*, 92: 375-378, 1998.
- BARDIN, P.G., et al. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Arch. Intern. Med.*, 154: 1433-1441, 1994.
- BARON, R.L. Carbamate Insecticides. In: Hayes, W.R., Laws, E.R.. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego, California, USA. Academic Press, Inc., 3, 1991, p.1125-1190.
- BLEDSON, F.H. & SEYMOUR, E.Q. Acute Pulmonary Edema Associated with Parathion Poisoning. *Radiology*, 103: 53-56, 1972.
- BRANCH, R.A & JACQZ, E. Is Carbaryl as Safe as Its Reputation? Does It Have a Potential for Causing Chronic Neurotoxicity in Humans? *The American Journal of Medicine*, 80: 659-664, 1986.
- BURGESS, J.L., et al. Aldicarb Poisoning. A Case Report With Prolonged Cholinesterase Inhibition and Improvement After Pralidoxime Therapy. *Arch. Intern. Med.*, 154: 221-224, 1994.
- CARLTON, F.B.; SIMPSON, W.M. & HADDAD, L.M. The Organophosphate and Other Insecticides. In: Haddad, L.M., Shannon, M.W., Winchester, J.F. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, Philadelphia, Pennsylvania, USA. WB Saunders Company, 3<sup>a</sup> ed. 1998, p. 836-850.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION-MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report: Poisonings Associated With Illegal Use of Aldicarb as a Rodenticide – New York City, 1994-1997. *JAMA*, 278, (18): 1487, 1997.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION-MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report: Aldicarb as a Cause of Food Poisoning- Louisiana, 1998. *JAMA*, 281 (21): 1979, 1999.
- CHERNIACK, M.G. Organophosphorus Esters and Polyneuropathy. *Annals of Internal Medicine*, 104 (2): 264-266, 1986.
- DAGLI, A. J. & SHAIKH, W.A. Pancreatic Involvement In Malathion – Anticholinesterase Insecticide Intoxication. A Study of 75 Cases. *The British Journal of Clinical Practice*, July/August: 270-272, 1983.
- DAWSON, A. What Target Pralidoxime Concentration? *Clinical Toxicology*, 35 (2): 227-228, 1997.
- DAWSON, R.M. Oximes in Treatment of Carbamate Poisoning. *The Veterinary Record*: 687, 1994.
- DIVE, A., et al. Unusual Manifestations after Malathion Poisoning. *Human & Experimental Toxicology*, 13: 271-274, 1994.
- DRESSEL, T. D; GOODALE, R. L.; ARNESON, M. A. & BORNER, J.W.. Pancreatitis as a Complication of Anticholinesterase Insecticide Intoxication. *Annals Surgery*, 189, (2):199-204, 1979.
- DURHAM, W.F. & HAYES, W.J. Organic Phosphorus Poisoning and Its Therapy. *Archives of Environmental Health*, 5: 27-49, 1962.
- ECOBICHON, D. J. Toxic Effects of Pesticides. In: CASARETT, L J., KLASSEN, L. DOULLS, P . *Toxicology – The Basic Science of Poisons*. 5<sup>a</sup> ed. United States of América: McGraw-Hill, 1996.
- ERAY, D.; KAMER, U.M. & ÖZDEN, A. Organophosphate-induced Delayed polyneuropathy. *Journal of Tropical Pediatrics*, 41: 189, 1995.
- EYER, P. Neuropsychopathological Changes by Organophosphorus Compounds – A Review. *Human & Experimental Toxicology*, 14: 857-864, 1995.
- FARRAR, H.C.; WELLS, T.G. & KEARNS, G.L. Clinical and laboratory Observations. Use of Continuous Infusion of Pralidoxime for Treatment of Organophosphate Poisoning in Children. *The Journal of Pediatrics*, 116, (4): 658-661, 1990.
- FEDOSSI, O. A. Organofosforado: Aspectos Gerais e Metodologia Analítica. Rio de Janeiro, 1991. [Monografia do Curso de Especialização em Toxicologia Social da UFF].
- FERREIRA, M.C.L; BARBOSA, G.M.; ROSATI, J.L. R e col. Intoxicação exogéna como causa de hiperglicemia. *Arquivos Brasileiros de Medicina*, 66 (6): 509-510, 1992.

- FORD, M. Insecticides and Pesticides. In Viccellio, P. *Handbook of Medical Toxicology*, 1<sup>a</sup> ed. USA. Little, Brown and Company. 1993, p. 303-314.
- FRANCISCHI, K.M. Problema de Saúde Pública. *Informativo Zeneca Saúde Pública*, Março: 4-5, 1996.
- FUZIMOTO Jr, J.; MORAES, A.C.L. & CALDAS, LQA. O Uso Indevido do Carbamato Aldicarb como Raticida: Aspectos terapêuticos. In: VII Congresso Brasileiro de Toxicologia, Niterói, Rio de Janeiro, 1991.
- GALLO, M & LAWRYK, N. Organic Phosphorus Pesticides. In Hayes, W.J, Laws, E. R. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego, California, USA. Academic Press, Inc., 2, 1991, p.917-1124.
- GARBER, M. Carbamate Poisoning: The “Other” Insecticide. *Pediatrics*, 79 (5): 734-737, 1987.
- GOOD, J.L., et al. Pathophysiological Studies of Neuromuscular Function in Subacute Organophosphate Poisoning Induced by Phosmet. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56: 290-294, 1993.
- HUI, K.S. Metabolic Disturbances in Organophosphate Insecticide Poisoning. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 107: 154, 1983.
- JEYARATNAM, J. & MARONI, M. Organophosphorous Compounds. *Toxicology*, 91: 15-27, 1994.
- JOKANOVIC, M. & MAKSIMOVIC, M. A Comparison of Trimedoxime, Obidoxime, Pralidoxime and HI-6 in Treatment of Oral Organophosphorus Insecticide Poisoning. *Arch. Toxicol.*, 70: 119-123, 1995.
- KISS, Z. & FAZEKAS, T. Arrhythmias in Organophosphate Poisonings. *Acta Cardiologica*, 5: 323-330, 1979.
- KISS, Z. & FAZEKAS, T. Organophosphate Poisoning and Complete Heart Block. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 73: 138-139, 1982.
- KURT, P. H. & HOLMES, J. H. Changes Following Anticholinesterase Exposures - Blood Coagulation Studies. *Archives of Environmental Health*, 2: 82-91, 1961.
- KURTZ, P. H. Pralidoxime in the Treatment of Carbamate Intoxication. *American Journal of Emergency Medicine*, 8 (1): 68-70, 1990.
- LANKISCH, P. G., et al. Painless Acute Pancreatitis Subsequent to Anticholinesterase Insecticide (Parathion) Intoxication. *The American Journal of Gastroenterology*, 85 (7): 872-875, 1990.
- LARINI, L. Inseticidas. In: Larine, L.. *Toxicologia*, 2<sup>a</sup> ed. São Paulo; Editora Manole Ltda.; 1993, p. 136-163.

- LEE, W-C, et al. The Clinical Significance of Hyperamylasemia in Organophosphate Poisoning. *Clinical Toxicology*, 36 (7): 673-681, 1998.
- LEON, F. E.; PADILLA, G. & VESGA, E. Neurological Effects of Organophosphate Pesticides. *BMJ*, 313: 690-691, 1996.
- LIFSHITZ, M. et al. Carbamate Poisoning and Oxime Treatment in Children: A Clinical and Laboratory Study. *Pediatrics*, 93 (4): 652-655, 1994.
- LIFSHITZ, M. et al. Carbamate Poisoning in Early Childhood and in Adults. *Clinical Toxicology*, 35 (1): 25-27, 1997.
- LIMA, J.S. & PEREIRA, R.H.B. Intoxicação por organofosforados: Análise crítica e considerações especiais. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 8 (3): 100-101, 1996.
- LOTTI, M., et al. Organophosphate Polyneuropathy and Neuropathy Target Esterase: Studies With Methamidophos and its Resolved Optical Isomers. *Arch. Toxicol*, 69: 330-336, 1995.
- LUDOMIRSKY, A. et al. Q-T Prolongation and Polymorphous ("Torsade de Pointes") Ventricular Arrhythmias Associated With Organophosphorus Insecticide Poisoning. *The American Journal of Cardiology*, 49: 1654-1658, 1982.
- MACHADO, A *Neuroanatomia Funcional*. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1987. p. 113-124.
- MACHEMER, L. H. & PICKEL, M. Carbamates insecticides. *Toxicology*, 91: 29-36, 1994.
- MALGORZATA B.; KOSUN, M.D. & KAMENCZAK, M.D., et al. Carbofuran Poisoning of Pregnant Woman and Fetus Per Ingestion. *Journal of Forensic Sciences*, 34 (6): 1413-6, 1989.
- MARTINEZ-CHUECOS, J. et al. Management of Methomyl Poisoning. *Human and Experimental Toxicology*, 9: 251-254, 1990.
- MARTINS, I.O e col. Repercussões Clínicas das Intoxicações Exógenas por Chumbinho. In: Congresso Brasileiro de Toxicologia, São Paulo, 1999.
- MEDICIS, J.J. et al. Pharmacokinetics Following a Loading Plus a Continuous Infusion of Pralidoxime Compared With the Traditional Short Infusion Regimen in Human Volunteers. *Clinical Toxicology*, 34 (3): 289-295, 1996.
- MENDES, R. *Patologia do Trabalho*. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 1995.
- MIDIO, A. F. & SILVA, E.S. Inseticidas-Acaricidas – Organofosforados e Carbamatos. São Paulo, Ed. Roca Ltda, 1995.
- MILBY, T.H. Prevention and Management of Organophosphate Poisoning. *JAMA*, 216 (13): 2131-2133, 1971.



- MISRA, A.; KAPOOR, S. & MALHOTRA, O. P. Disseminated intravascular coagulation caused by the insecticide Propoxur. *Postgraduate Medical Journal*, 63: 311, 1987.
- MOORE, P.G. & JAMES, O F. Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning? *Postgraduate Medical Journal*, 57: 660-662, 1981.
- MORAES, G.F. et al. Intoxicação Exógena por Chumbinho (Aldicarb?): Abordagem Clínica, Laboratorial e Terapêutica. *Revista Brasileira de Toxicologia*, 8, (1): 297, 1995.
- MORAES, ACL, et al. Intoxicações Agudas por Pesticidas na Infância: Revisão Clínico-Terapêutica. In: I Congresso Internacional de Segurança na Infância e Adolescência Niterói, Rio de Janeiro, 1998. *Anais*, Niterói, 1998.
- MORGAN, D. P. Carbamate. *International Healthcare Series – POISINDEX. MICROMEDEX*. Colorado, United States of America: Vol 95, disc A , 1998.
- MORGAN, D. P. Organophosphate. *International Healthcare Series – POISINDEX. MICROMEDEX*. Colorado, United States of America: Vol 95, disc A , 1998.
- MORITZ, F., et al. Acute Pancreatitis after Carbamate Insecticide Intoxication. *Intensive Care Med.*, 20: 49-50, 1994.
- MORTENSEN, M. L. Management of Acute Childhood Poisonings Caused by Selected Insecticides and Herbicides. *Pediatric Clinics of North America*, 33 (2): 421-432, 1986.
- MORTENSEN, M. E. Pharmacological and Toxicological Considerations in the Treatment of Carbamate Intoxications. *American Journal of Emergency Medicine*, 8 (1): 83-84, 1990.
- NAMBA, T., et al. Poisoning Due to Organophosphate Insecticides: Acute and Chronic Manifestations. *The American Journal of Medicine*, 50: 475-492, 1971.
- NOUIRA, S., et al. Prognostic Value os Serum Cholinesterase in Organophosphate Poisoning. *Chest*, 106, (6): 1811-1814, 1994.
- PATEL, F. Poisoning from Carbofuran. *Journal Forensis Science*, 38 (1): 7-8, 1993.
- QUINBY, G.E. & WASH, W. Further Therapeutic Experience With Pralidoximes in Organic Phosphorus Poisoning. *JAMA*, 187 (3): 114-118, 1964.
- REMALEY, A. T., et al. Laboratory Assessment of Poisoning with a Carbamate Insecticide. *Clinical Chemistry*, 34 (9): 1933-1936, 1988.
- ROMERO, P.; BARNETT, P. G. & MIDTLING, J. E. Congenital Anomalies Associated with Maternal Exposure to Oxydemeton-metyl. *Environmental Research*, 50: 256-261, 1989.

- ROSATI, J. L. R.; DUTRA, A. A. M.; MORAES, A. C. L.; FERREIRA, M. C. L. & ROCHA, L. F. R. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. *JBM*, 69 (3): 73-96, 1995.
- ROSATI, J.L.R. & FERREIRA M.C. Pancreatite em Intoxicações por "chumbinho". *Arquivos Brasileiro de Medicina*, 72 (1): 9-11, 1998.
- ROSENTHAL, N.E. & CAMERON, C.L. Exaggerated Sensitivity to an Organophosphate Pesticide. *Am. Journal Psychiatry*, 148 (2): 270, 1991.
- ROTENBERG, M. et al. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clinica Chimica Acta*, 234: 11-21, 1995.
- ROTH, A, et al. Organophosphates and the Heart. *Chest*, 103, (2): 576-581, 1993.
- SAADEH, A M. et al. Clinical and Sociodemographic Features of Acute Carbamate and Organophosphate Poisoning: A Study of 70 Adult Patients in North Jordan. *Clinical Toxicology*, 34 (1): 45-51, 1996.
- SAADEH, A. M.; FARSAKH, N. A. & AL-ALI, M.K. Cardiac Manifestations of Acute Carbamate and Organophosphate Poisoning. *Heart*, 77: 461-464, 1997.
- SALISBURY, B.G.; TRATE, C.F. & DAVIES, J.E. Baygon-Induced Pulmonary Edema. *Chest*, 65, (4): 455-457, 1974.
- SCHVARTSMAN, S. Inseticidas e Produtos Usados Preponderantemente como Inseticidas. In: SCHVARTSMAN, S. *Intoxicações Agudas*. 4 ed. São Paulo: Sarvier, 1991. P. 269-279.
- SINGH, S., et al. Is Atropine Alone Sufficient in Acute Severe Organophosphorous Poisoning?: Experience of a North West Indian Hospital. *International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics*, 33 (11): 628-630, 1995.
- SOARES, L.F. Intoxicações Agudas por Carbamatos em Pediatria. Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Terapêuticos. Rio de Janeiro, 1998. [Monografia do Curso de Especialização em Pediatria da UFF].
- SOFER, S.; TAL, A. & SHAHAK, E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatric Emergency Care*, 5 (4): 222-225, 1989.
- SOUZA, C.R.C.; ARAÚJO, G.M. & BENITO, B. A Lei dos Agrotóxicos, Lei 7.802 de 11 de julho de 1989. In Normas Regulamentadoras Comentadas: Legislação de Segurança e Medicina do Trabalho. Rio de Janeiro, 1ª ed., 1998, p. 856-860.
- SPECTRUM LABORATORIES. Chemical Fact Sheet. Aldicarb. <http://www.speclab.com/compound/c116063.htm>
- THIERMANN, H., et al. Modern Strategies in Therapy of Organophosphate Poisoning. *Toxicology Letters*, 107: 233-239, 1999.
- TSAO, T. C-Y., et al. Respiratory Failure of Acute Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Chest*, 98 (3): 631-635, 1990.

- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Centro de Controle de Intoxicações. *Intoxicações Exógenas Agudas por Carbamatos e Organofosforados*. Niterói, 1995.
- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. *Apresentação de Trabalhos Monográficos de Conclusão de Curso*. Niterói, 1994.
- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Informações aos Colaboradores: Guia para Preparo dos Manuscritos. *Revista de Saúde Pública*, 31 (1), 1997.
- VANDEKAR, M.; PLESTINA, R. & WILHEM, K. Toxicity of Carbamates for Mammals. *R. Org. Mond. Santé*, 44: 241-249, 1971.
- WEDIN, G.P.; PENNENTE, C.M. & SACHDEV, S. S. Renal Involvement in Organophosphate Poisoning. *JAMA*, 252 (11): 1408, 1984.
- WEIZMAN, Z. & SOFER, S. Acute Pancreatitis in Children With Anticholinesterase Insecticide Intoxication. *Pediatrics*, 90 (2): 204-206, 1992.
- WILLEMS, J.L., et al. Cholinesterase Reactivation in Organophosphorus Poisoned Patients Depends on the Plasma Concentrations of the Oxime Pralidoxime Methylsulphate and of the Organophosphate. *Arch. Toxicol.*, 67: 79-84, 1993.
- WOREK, F., et al. Reactivation by Various Oximes of Human Erythrocyte Acetylcholinesterase Inhibited by Different Organophosphorus Compounds. *Arch. Toxicol.*, 70: 497-503, 1996.
- ZIEMEN, M. Thrombozytenfunktion und Plasmatische Gerinnung nach Intoxikation mit Organophosphaten. *Klinische Wochenschrift*, 62: 814-820, 1984.
- ZWIENER, R. J. & GINSBURG, C. M. Organophosphate and Carbamate Poisoning in Infants and Children. *Pediatrics*, 81 (1): 121-126, 1988.

## ANEXOS

Anexo 1 :Lista dos principais inseticidas carbamatos.

Nome	Classificação Toxicológica	Uso
<b>Aldicarb</b>	<b>1a</b>	<b>I-S</b>
Aldoxicarb	1b	I-N
Aminocarb	1b	I
Benforacarb	1b	I
Dimetilan	1b	I
Formetanate	1b	A
Mecarbam	1b	I
Nitralicarb	1b	I
Thiofanox	1b	I-S
Butocarboxim	1b	I
Oxamyl	1b	I
Methomyl	1b	I
Carbofuran	1b	I
Carbosulfan	1b	I
Furathiocarb	1b	I
Cloethocarb	1b	I
Bendiocarb	II	I
Carbaryl	II	I
Thiodicarb	II	I
Promecarb	II	I
Pirimicarb	II	I-AP
Propoxur	II	I
Fenothiocarb	III	L
Fenoxycarb	t.n.c.	I
Alanycarb	n. a.	I

Fonte: Machemer e Pickel, 1994, baseado na classificação de risco da OMS (1992).

Classificação de Riscos da Organização Mundial de Saúde

Ia = extremamente tóxico

Ib = altamente tóxico

II = moderadamente tóxico

III = levemente tóxico

tnc = toxicidade não confirmada

na = não avaliada

Uso:

A = Acaricida

AP = aficida

I = Inseticida

L = Larvicida

N = Nematicida

-S = Aplicador de solo

Anexo 2: Ficha do Atendimento Inicial dos Pacientes Intoxicados por Chumbinho no HUAP

Identificação: Sexo M ( ) F ( ) Idade: BE: .....  
Cidade: Raça: Profissão:  
Hora da entrada no HUAP: Hora da notificação:  
Data: ...../...../..... Dia da semana: ..... Tempo da intoxicação:  
Tipo de Exposição: ( ) Aguda Outra ( ) ..... Dose: .....  
Circunstância: Acidental ( ) Suicídio ( ) Ocupacional ( ) Homicídio ( ) Outras ( )  
Ambiente: ( ) Urbano ( ) Rural Local: ( ) Residência ( ) Trabalho ( ) Outro ( ) ...  
Via da exposição: ( ) Oral ( ) Cutânea ( ) Outra ( ) .....  
Gestação: ( ) Sim Não ( ) 1º Trim. ( ) 2º Trim. ( ) 3º Trim. ( )  
Sintomatologia: Sim ( ) Não ( )

HDA:

.....  
.....  
.....  
.....

Sinais vitais: PA: ..... FC: ..... FR: ..... Temp.: .....

Ectoscopia: .....

Cabeça e pescoço: .....

Tórax: .....

Abdome: .....

Membros: .....

Pele: .....

SNC: .....

Psíquico: .....

Escala de Glasgow: .....

Conduta inicial:

.....  
.....  
.....  
.....

Evolução:

.....  
.....  
.....  
.....

Líquido do lavado: .....

HPP: .....

Internação: Sim ( ) Não ( ) Tempo: ..... CTI: Sim ( ) Não ( ) Tempo:

Alta: ..... Condições: ( ) Assintomático ( ) Com queixas ( ) Óbito

Encaminhamento ambulatorial? Qual (quais)? .....

Observações finais:

.....

FOLHA DE CONTROLE DA ATROPINA E DOS EXAMES LABORATORIAIS

ATROPINA

Data	Esquema	Tempo ( X h a Y h)	Nº de ampolas

Hemograma

Data	Hora	Hem	Hb	Hto	Leuco	Bas	Eos	MI	Meta	Bt	Seg	Lin	Mo	VHS

Gasometria

Data	Hora	pH	PO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	Bic. real	Bic. padrão	EB

Bioquímica

Data	Hora	Bic	Na	K	Cl	Ca	Mg	Glic.	Amilase

Colinesterase

Data	Hora	Valor







Anexo 4: Manifestações Clínico-Laboratoriais dos Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.

Tabela 1: Tabela Demonstrativa de Dados de Identificação dos 30 Pacientes Intoxicados por “Chumbinho”.

Paciente	Sexo	Idade	Local	Ambiente	Circunstância	Tempo	Associação	Via	Lavado
P1	fem	36	res	urb	suic.	01:00	N	oral	
P2	fem	2	res	urb	acid.	02:00	N	oral	(+)
P3	fem	32	res	urb	suic.	03:00	N	oral	(+)
P4	fem	50	res	urb	suic.	02:00	S	oral	(+)
P5	masc	23	res	urb	suic.	01:00	N	oral	
P6	fem	46	res	urb	suic.	01:00	N	oral	
P7	masc	41	res	urb	suic.	01:00	N	oral	(+)
P8	masc	34	res	urb	suic.	01:00	N	oral	(+)
P9	masc	44	res	urb	suic.	04:40	S	oral	(+)
P10	masc	32	res	urb	suic.	02:00	N	oral	(+)
P11	masc	23	res	urb	suic.	03:00	N	oral	(+)
P12	masc	26	res	urb	suic.	-	N	oral	(-)*
P13	masc	50	res	urb	suic.	05:00	N	oral	(+)
P14	fem	17	res	urb	suic.	02:30	N	oral	(+)
P15	fem	52	res	urb	suic.	12:00	N	oral	(+)
P16	fem	29	res	urb	suic.	04:00	N	oral	
P17	fem	16	res	urb	suic.	00:30	?	oral	(-)*
P18	fem	23	res	urb	suic.	-	N	oral	(-)*
P19	masc	45	res	urb	suic.	03:00	N	oral	(+)
P20	fem	62	res	urb	suic.	-	S	oral	(-)
P21	masc	55	res	urb	suic.	-	N	oral	(+)
P22	fem	53	res	urb	suic.	02:00	N	oral	(+)
P23	masc	22	res	urb	suic.	-	N	oral	(+)
P24	masc	38	res	urb	suic.	-	N	oral	(+)
P25	fem	18	res	urb	suic.	01:00	N	oral	
P26	masc	25	res	urb	suic.	-	S	oral	
P27	masc	42	res	urb	suic.	01:00	N	oral	
P28	fem	35	res	urb	suic.	08:00	N	oral	
P29	masc	30	res	urb	suic.	-	N	oral	
P30	masc	31	res	urb	suic.	-	N	oral	(+)

P= Paciente; S=Sim; N=Não; (+) Positivo; (-) Negativo; (-)\* Negativo, precedido de vômitos; Fem= feminino; Masc. = masculino; Res. = residência; Urb. = urbano; Acid. = acidental; Suic. = suicídio.

Tabela 2: Tabela Demonstrando a Sintomatologia Muscarínica nos 30 Pacientes Sintomáticos com Intoxicação por “Chumbinho”.

Paciente	Ef. Muscarínicos	Miose	Broncorréia	Sudorese	Sialorréia	Bradycardia	Hipotensão	Incontinência fecal	Diarréia	Náuseas	Vômitos	Dor abdominal	Hipermotilidade intestinal	Incontinência urinária
P1	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N
P2	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	S	N
P3	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	N
P4	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N
P5	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P6	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	N
P7	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P8	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	S	N	S
P9	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P10	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N
P11	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N
P12	S	S	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N
P13	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	S	S
P14	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N	N
P15	S	S	N	N	N	N	N	N	N		N	N	N	N
P16	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N
P17	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	N
P18	S	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N	N	S
P19	S	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N
P20	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P21	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
P22	S	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
P23	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
P24	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P25	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P26	S	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N
P27	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P28	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P29	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P30	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N

P= Paciente; S=Sim; N=Não.

Tabela 3: Tabela Demonstrando a Sintomatologia Nicotínica e no Sistema Nervoso Central, nos 30 Pacientes Sintomáticos com Intoxicação por “Chumbinho”.

Paciente	Efeitos Nicotínicos	Taquicardia	Hipertensão	Fasciculações	Paralisia muscul. Respiratória	Efeitos SNC	Ansiedade	Sonolência	Fadiga	Convulsão	Coma	Agitação	Letargia	Insuficiência respiratória
P1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P2	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N
P3	S	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P4	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P5	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P6	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P7	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N
P8	S	N	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S
P9	S	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P10	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N
P11	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P12	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P13	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P14	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P15	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P16	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P17	S	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P18	S	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P19	S	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P20	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N
P21	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P22	S	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P23	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N
P24	S	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	S
P25	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P26	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P27	S	N	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N
P28	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
P29	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S
P30	S	N	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S

P= Paciente; S=Sim; N=Não.

Tabela 4: Tabela Demonstrativa da Quantidade de Atropina, Tempo de Atropinização, Tempo de Internação, Complicações, Observações e Evolução.

Paciente	Ampolas Atropina	Mg Atropina	Tempo Atropinização	Tempo internação	Complicações	Observações	Evolução
P1	12		01:20	2	N		C
P2			23:00		Pneumonia		C
P3	200	50	38:00	3	N		C
P4	238	59,5	30:00	3	N		C
P5				2	N		C
P6	40	10		2	N		C
P7	262	65,5	31:00	6	Pneumonia		C
P8	432	108		3	N		C
P9	507	126,75		8	Pneumonia+Pneumotórax		C
P10	8	2	01:00	2	N		C
P11	4	1	1	1	N		C
P12				4	N		C
P13	468	117	28:00	3	N	Contrathion	C
P14			19:00	3	N		C
P15				4	N		C
P16	3	0,75	01:00	1	N		C
P17				14 H		14 H	O
P18							O
P19	256	64	17:00	2			C
P20			19:00	2	N		C
P21	756	189	24:00		Pancreatite	EAP: Aminofilina	O
P22	84	21		2	N		C
P23	208	52	24:00	2	N		C
P24	394	98,5		4	N		C
P25				4	N		C
P26	456	114	39:00	2	N		C
P27	90	22,5	06:30	4	N		C
P28				3	N		C
P29					N		C
P30	464	116	21:00	3	N		C

P= Paciente; S=Sim; N=Não; EAP: Edema Agudo de Pulmão (Diferencial); O = Óbito; Mg= miligrama.

Tabela 5: Tabela Demonstrativa das Alterações Laboratoriais dos 30 Casos de Intoxicação por “Chumbinho”.

Paciente	Alterações laboratoriais	Glicemia	Glicemia2	Amilase	Amilase2	Hemograma	Leucitose	Desvio	Leucopenia	EAS
P1	S	83		31		N	N	N	N	S
P2	S	81		70		S	S	S	N	N
P3	S	128	126	81		S	S	S	N	N
P4	S	202	86	103	252	S	S	S	N	
P5	S	73		73		S	N	N	S	N
P6	S	147		46		S	N	N	S	
P7	S	345	195	231	326	S	S	S	N	
P8	S	277	117	670	327	S	N	N	S	
P9	S	254	159			S	S	S	N	
P10	S			51		S	S	N	N	
P11	N	90		42		N	N	N	N	
P12	S	223	84	313	150	N	N	N	N	
P13	S	264	70	43	36	S	S	N	N	N
P14	S	105	80	29		S	S	N	N	N
P15	S	184	148	68	21	S	S	S	N	S
P16										
P17	S	289								
P18										
P19	S	262				S	S	N	N	
P20	S	264	162	287						
P21	S	446	159	1270	2630	S	S	S	N	S
P22	S	333				N	N	N	N	
P23	S		148			N	N	N	N	
P24	S	285								
P25	S	121	85	945	339	S	S	N	N	
P26	S	132	187	35		S	S	S	N	
P27	S	150	118	39	96	S	S	S	N	
P28	S	316	90	91	79	S	S	N	N	
P29	S	295	84	88						
P30	S	110		123						

P= Paciente; S=Sim; N=Não; C=Cura.

Anexo 4: Orientações Gerais para a Aplicação do Protocolo da Intoxicação Aguda por Chumbinho Atendidos no HUAP.

**Sinais e Sintomas Específicos**

**Efeitos Muscarínicos:**

- |                              |                       |                              |
|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| ✓ Borrramento da visão       | ✓ Dispnéia            | ✓ Tenesmo                    |
| ✓ Miose                      | ✓ Sudorese            | ✓ Náuseas                    |
| ✓ Hiperemia conjuntival      | ✓ Rinorréia           | ✓ Vômitos                    |
| ✓ Lacrimejamento             | ✓ Sialorréia          | ✓ Dor abdominal              |
| ✓ Broncoconstrição - sibilos | ✓ Bradicardia         | ✓ Hipermotilidade intestinal |
| ✓ Broncorréia - roncos       | ✓ Hipotensão          | ✓ Incontinência urinária     |
|                              | ✓ Incontinência fecal |                              |
|                              | ✓ Diarréia            |                              |

**Efeitos Nicotínicos:**

- |                     |                                       |
|---------------------|---------------------------------------|
| ✓ Palidez           | ✓ Paralisia                           |
| ✓ Taquicardia       | ✓ Paralisia de músculos respiratórios |
| ✓ Hipertensão       | ✓ Fadiga                              |
| ✓ Fasciculações     | ✓ Diminuição do esforço respiratório  |
| ✓ Caíbra            | ✓ Hiporreflexia                       |
| ✓ Fraqueza muscular |                                       |

**Efeitos Sobre o SNC:**

- |                                  |                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| ✓ Ansiedade                      | ✓ Depressão do centro cardiovascular |
| ✓ Agitação                       |                                      |
| ✓ Cefaléia                       | ✓ Coma                               |
| ✓ Confusão mental                |                                      |
| ✓ Voz arrastada                  |                                      |
| ✓ Ataxia                         |                                      |
| ✓ Sonolência                     |                                      |
| ✓ Hipotensão                     |                                      |
| ✓ Fadiga                         |                                      |
| ✓ Letargia                       |                                      |
| ✓ Convulsão                      |                                      |
| ✓ Respiração de Cheyne-Stokes    |                                      |
| ✓ Dispnéia                       |                                      |
| ✓ Paralisia respiratória central |                                      |





## Escala de Coma de Glasgow

Abertura ocular	Espontânea	4
	Ordem verbal	3
	Dor	2
	Sem resposta	1
Resposta verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons	2
	Sem resposta	1
Resposta motora	Obedece comando: verbal	6
	Localiza dor	5
	Flexão normal	4
	anormal (decorticação)	3
	Extensão a dor (descerebração)	2
	Sem resposta	1
TOTAL		3 a 15

### Sinais Maiores e Menores na Intoxicação por Carbamato

#### Sinais Maiores:

- ⇒ Miose
- ⇒ Sudorese profusa
- ⇒ Sialorréia
- ⇒ Broncorréia
- ⇒ Liberação de esfíncteres
- ⇒ Miofasciculações

#### Sinais Menores:

- ⇒ Diarréia
- ⇒ Náuseas
- ⇒ Vômitos
- ⇒ Hipermotilidade intestinal
- ⇒ Dor abdominal (difusa e mal definida)

### Classificação do Paciente Intoxicado por Chumbinho no PRIMEIRO ATENDIMENTO:

**Grau 0 :** Sem sintomatologia 2 horas após a ingestão

**Grau 1:** Um ou dois sinais menores até 2 horas após a ingestão, não mantidos

**Grau 2:** Sinais menores, acompanhados de um sinal maior

**Grau 3:** Sinais menores, acompanhados de dois sinais maiores, sem comprometimento respiratório

**Grau 4:** Sinais menores, acompanhados de três ou mais sinais maiores, com comprometimento respiratório

**Grau 5:** Quadro completo, com pelo menos um sinal de gravidade

Obs: A miose e as miofasciculações são sinais de importância para o diagnóstico.

## Sinais de Gravidade

<p><b>Sinais de Gravidade:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>❖ <b>Miofasciculação generalizada e mantida</b></li><li>❖ <b>Insuficiência Respiratória</b><ul style="list-style-type: none"><li>❖ <b>Coma</b></li><li>❖ <b>Crise convulsiva</b></li><li>❖ <b>Parada cardíaca</b></li></ul></li></ul>
--

### CONDUTA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO

#### Grau 0:

- # Observação por 6 horas

#### Grau 1:

- # Lavagem gástrica (LG) com 6 litros ou mais de SF a 0,9% (enquanto sair o agente toxico);
- # Observação por 12 horas. Mantendo-se assintomático, liberar o paciente. Caso apresente sintomatologia, reclassificar e proceder à conduta.

#### Grau 2:

- # Lavagem gástrica (LG) com 6 litros ou mais de SF a 0,9% (enquanto sair o agente toxico);
- # Carvão ativado (CA) via sonda nasogástrica (SNG), por lavagem, em dose única de 25g em 250ml de SF a 0,9% para adulto, e 0,5g/kg para crianças.
- # Catártico salino - Hidróxido de magnésio - 30 ml vis SNG 1 (uma) hora após CA;
- # Atropina - 1mg, EV, de 15/15 min ou 0,015mg/kg/dose, de 15/15 min
- # Telerradiografia de tórax - quando houver suspeita de broncoaspiração
- # Reavaliação de 2/2 horas, com nova classificação, quando necessário
- # Observação por pelo menos 12 horas, após término da atropinização

### **Grau 3:**

- # LG com 8 litros de SF a 0,9% ou mais;
- # CA via SNG, de 6/6 horas, até 24 horas
- # Catártico salino, 1 hora após cada dose do carvão;
- # Atropina - 1,5mg, EV, de 15/15 min, para adultos e 0,03mg/kg/dose, de 15/15 min, para crianças;
- # Telerradiografia de tórax - quando houver suspeita de broncoaspiração;
- # Medidas sintomáticas e de suporte.
- # Reavaliação e nova classificação, se necessário, de 2/2 horas
- # Observação por pelo menos 18 horas, após término da atropinização.
- # Cuidado com a atropinização destes pacientes, pois ao mesmo tempo que pode ter uma melhora rápida, devendo haver a diminuição da dose da atropina, pode evoluir com comprometimento respiratório, necessitando aumentar a dose.

### **Grau 4:**

- # LG com 10L de SF a 0,9% ou mais;
- # Atropina – 2,0 mg, EV, de 10/10 min, em adultos, e 0,05mg/kg/dose, de 10/10 min, em crianças;
- # CA, via SNG, de 6/6 horas, por 24 horas;
- # Catártico salino - idem;
- # Telerradiografia de tórax - idem;
- # Monitorização cardíaca;
- # Medidas sintomáticas e de suporte;
- # Reavaliação de 1/1 hora
- # Observação por no mínimo 24h após término da atropinização.
- # Avaliar indicação de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), pelo risco de desenvolver Insuficiência Respiratória.

### **Grau 5:**

- # Idêntico ao grau 4, exceto:
- # Atropina - 2mg, EV, de 10/10min, em adultos, e 0,05mg/kg/dose, de 10/10min, em crianças;
- # Em casos muito graves pode ser aumentada a dose
- # Observação por 24 e 48h, no mínimo, após término da atropinização
- # Indicação de UTI.

**Contra-Indicações:** Drogas que causam depressão do Sistema Nervoso Central, como Morfina, Barbitúricos, Reserpina, Fenotiazínicos; Aminofilina, Teofilina; e Insulina.

O **Contrathion** está contra-indicado em intoxicação por Carbamatos, a não ser quando:

- caso onde haja associação entre carbamato e OF. Atualmente suspeita-se que o **Chumbinho** anteriormente identificado como o carbamato Aldicarb, possa, em alguns casos, conter outros princípios ativos, como OFs.
- ou quando há um caso de intoxicação grave por carbamato, que não responde ao tratamento tradicional, feito de forma adequada, entendendo-se com isto, medidas adequadas de descontaminação e atropinização plena.

Tal procedimento entretanto, deve ser feito com cautela, uma vez que pode haver piora do quadro. É importante salientar que a resposta ao tratamento não é considerado o desaparecimento da sintomatologia, nas primeiras horas, mas a não melhora da sintomatologia que deveria ser revertida pela atropina.

## LABORATÓRIO

- Gasometria arterial à entrada e periodicamente, sempre que houver indicação.

Solicitar de **TODOS** os pacientes sintomáticos:

Exame	Periodicidade
Hemograma completo + VHS	1º e 2º dia
Coagulograma	à entrada, com 12, 24 e 48 h
Perfil eletrolítico	à entrada e de 12/12 h
Glicemia	à entrada e de 12/12 h
Colinesterase	à entrada e de 12/12 h
Amilase	à entrada e de 12/12 h
Lipase	à entrada e de 12/12 h
CPK	à entrada e de 12/12 h
CKMB	à entrada e de 12/12 h

**OBS:** 1) **TODOS OS EXAMES LABORATORIAIS SOLICITADOS NA PESQUISA JUSTIFICAM-SE CLINICAMENTE, E SERÃO ÚTEIS NO MANEJO DESTES PACIENTES.**

2) **NÃO HÁ ALTERAÇÃO NA CONDUTA BÁSICA PARA O TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES, COMO A INTRODUÇÃO DE UMA NOVA DROGA, MAS UMA TENTATIVA DE OTIMIZAR O TRATAMENTO.**

## Evolução

- § Reavaliação de 1/1 h, exceto Graus 0 e 1, com avaliação na 1ª hora e de 2/2h.
- § Classificação por grau, com adaptação da conduta se necessário;
- § Verificar Escala de Coma de Glasgow em caso de alteração do SNC

### **Critérios para espaçamento da atropina:**

1. Melhora Clínica - principalmente ausência de secreção brônquica
2. Aparecimento de sinais de intoxicação atropínica:
  - ⊗ rubor facial
  - ⊗ secura na boca
  - ⊗ taquicardia
  - ⊗ midríase
  - ⊗ agitação
  - ⊗ alucinação

### **Na alta da Emergência:**

1. Encaminhar **TODOS** os pacientes sintomáticos, ENTRE 18 E 45 ANOS, ao ambulatório de NEUROLOGIA, com receituário, após um mês do episódio agudo, discriminando que foi uma intoxicação por chumbinho e a data.
2. Encaminhar **TODOS** os casos à sala 6 do ambulatório de cirurgia, às quartas-feiras, às 16:00 h.