



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SUSANA MARIA SOUSA DA SILVA

***INTOXICAÇÕES POR INIBIDORES DA
ACETILCOLINESTERASE: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA HELENA TEIXEIRA
PROF. DOUTOR FRANCISCO CORTE REAL**

MARÇO DE 2015

ÍNDICE

I – RESUMO/ABSTRACT	3
II – INTRODUÇÃO	5
III – OBJETIVO	7
IV – DESENVOLVIMENTO	8
IV.1 – PESTICIDAS	8
IV.1.1 - Introdução.....	8
IV.1.2 - Classificação dos Pesticidas	9
IV.1.3 - Tipos de Intoxicação	11
IV.1.4 - Legislação	14
IV.1.5 - Epidemiologia.....	16
IV.2 – INSETICIDAS	18
IV.2.1 – Introdução.....	18
IV.2.2 – Inibidores da Acetilcolinesterase.....	19
IV.2.2.1 – Organofosforados	21
a) Introdução	21
b) Estrutura Química	21
c) Toxicidade	22
d) Manifestações Clínicas	25
e) Diagnóstico	30
f) Tratamento e Prognóstico	31
g) Complicações	37
h) Prevenção	37
IV.2.2.2 – Carbamatos.....	38
a) Introdução	38
b) Estrutura Química	38
c) Toxicidade	39
d) Manifestações Clínicas	39
e) Diagnóstico	39
f) Tratamento e Prognóstico	40

g) Complicações	40
h) Prevenção	40
V – CONCLUSÃO	41
VI – BIBLIOGRAFIA	43

I – RESUMO

Os pesticidas, amplamente utilizados em todo o mundo para proteger as culturas agrícolas e hortícolas contra danos e, em ambientes domésticos, para garantir um ambiente livre de pragas, envolvem uma grande variedade de substâncias e representam o maior grupo de químicos potencialmente tóxicos, propositadamente introduzidos no meio ambiente. Todos os pesticidas têm um grau inerente de toxicidade para o meio ambiente e ao ser humano. Os principais pesticidas associados a intoxicação no ser humano têm sido os organoclorados, organofosforados, carbamatos e o paraquato, sendo responsáveis por milhares de mortes todos os anos. A presente revisão pretende focar apenas os organofosforados e carbamatos, tendo estes o mesmo mecanismo de ação: ambos são inibidores da acetilcolinesterase.

A acetilcolinesterase está envolvida na interrupção da transmissão do impulso, através de hidrólise rápida do neurotransmissor acetilcolina em numerosas vias colinérgicas, nos sistemas nervosos central e periférico. A inativação da enzima, induzida pelos seus inibidores, conduz à acumulação de acetilcolina, hiperestimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos, e interrupção da neurotransmissão. Assim, uma intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase vai apresentar-se com sintomas nicotínicos, muscarínicos e do sistema nervoso central.

O diagnóstico de intoxicação nem sempre é evidente, devido à mistura de sintomas e a determinação laboratorial do nível de atividade da colinesterase pode confirmá-lo. Um bom tratamento de suporte, descontaminação, terapia antimuscarínica, o controlo precoce das crises convulsivas e terapia com oximas precoce são as chaves para bons resultados.

Palavras-chave: pesticidas, inseticidas, inibidores da acetilcolinesterase, organofosforados, carbamatos, intoxicação

ABSTRACT

Pesticides, widely used around the world to protect agricultural and horticultural crops against damage and at home to insure a pest-free environment, involve a wide variety of substances and represent the largest group of potentially toxic chemicals purposefully introduced into the environment. All of the pesticides have an inherent degree of toxicity for both the environment and the human being. The main trouble pesticides regarding human poisoning have been organochlorines, organophosphates, carbamates and paraquat, being responsible for thousands of deaths every year. The present review pretends to focus only on organophosphates and carbamates, having them the same mechanism of action: they both are acetylcholinesterase inhibitors.

Acetylcholinesterase is involved in the termination of impulse transmission by rapid hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine in numerous cholinergic pathways in the central and peripheral nervous systems. The enzyme inactivation, induced by its inhibitors, leads to acetylcholine accumulation, hyperstimulation of nicotinic and muscarinic receptors, and disrupted neurotransmission. Hence, an acetylcholinesterase inhibitors poisoning will present with nicotinic, muscarinic and central nervous system symptoms.

The diagnostic of poisoning is not always obvious because of the mixture of symptoms and the level of cholinesterase activity may confirm it. Good supportive care, decontamination, antimuscarinic therapy, early seizure control, and early antidotal oxime therapy are the keys to good outcomes.

Keywords: pesticides, insecticides, acetylcholinesterase inhibitors, organophosphates, carbamates, poisoning

II – INTRODUÇÃO

Pesticidas são produtos de origem natural ou sintética, usados para o combate a variados tipos de pestes. Entende-se por “peste” qualquer animal, planta ou microrganismo que prolifera e vive em ambientes não desejados pelo Homem. Existem duas principais formas de classificar e agrupar os pesticidas: quanto ao organismo-alvo (acaricidas, antimicrobianos, avicidas, fungicidas, herbicidas, inseticidas, moluscicidas, piscicidas, rodenticidas) ou quanto à sua natureza (orgânicos - de síntese ou de origem vegetal - e inorgânicos) (Copplesstone, 1988; Chowdhary *et al.*, 2014). Os inibidores da acetilcolinesterase são inseticidas orgânicos de síntese e fazem-se representar pelos compostos organofosforados e carbamatos, sendo estas as substâncias mais utilizadas na agricultura, pecuária, infestações domésticas e programas de saúde pública, para o controlo de vetores transmissores de doença (Teixeira *et al.*, 2004). A sua utilização crescente deve-se à sua elevada eficácia como inseticidas, tendo a vantagem relativamente a outros inseticidas (como os inseticidas clorados), de não se acumularem na natureza e sofrerem um processo de decomposição relativamente rápido após a aplicação (Guevara & Pueyo, 1995). Embora ofereçam um menor risco para o ambiente, as intoxicações por estes compostos têm-se revelado um problema à escala mundial, especialmente nos países em desenvolvimento, onde as condições de higiene e de trabalho são precárias e a informação escassa (Chowdhary *et al.*, 2014). No entanto, podemos incluir neste âmbito tanto as intoxicações acidentais e profissionais como as intoxicações voluntárias, sendo este grupo de pesticidas culpado por um número significativo de intoxicações agudas. O mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase passa por uma inativação da enzima acetilcolinesterase, causando uma elevação nos níveis de acetilcolina e culminando num síndrome colinérgico agudo, com manifestações muscarínicas, nicotínicas e no sistema nervoso central (SNC), sendo que estas manifestações podem variar quanto à gravidade, rapidez de instalação e duração, dependendo da dose, da via e do tempo de exposição (Dikshit, 2007). Embora o mecanismo

de ação seja semelhante, existem pequenas diferenças que interessa à classe médica e de profissionais de saúde detetar, dada a preocupação crescente que estas intoxicações têm vindo a levantar.

III – OBJECTIVO

O principal objetivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura respeitante às principais utilizações dos inibidores da acetilcolinesterase e suas consequências para o Homem.

Consequentemente, procura-se enfatizar a necessidade, por parte da classe médica, do conhecimento da potencialidade deste tipo de compostos, suas manifestações clínicas e consequente diagnóstico, assim como as estratégias e tratamento para reverter as situações de intoxicação.

IV – DESENVOLVIMENTO

IV.1 – PESTICIDAS

IV.1.1 - Introdução

A previsão de que a população mundial continuará a expandir-se, faz com que o maior desafio para o mundo do próximo milênio seja produzir alimentos suficientes para se sustentar sem, contudo, destruir o ambiente. Sendo as plantas uma das principais fontes de alimento no mundo, é necessário proteger as culturas contra organismos nocivos, uma vez que estes podem levar a uma diminuição da produtividade dos cultivos. Para isso, os agricultores recorrem a métodos genéticos, físicos, químicos, culturais e biológicos, embora os métodos químicos tenham sido e continuem a ser os mais utilizados (Pina dos Santos, 2002). O termo “pesticida” provém da palavra “peste”, que se aplica a todo e qualquer animal, planta ou microrganismo que vive onde não é desejado. Geralmente, aplica-se este termo a uma substância, ou mistura de substâncias que anula, destrói, repele ou diminui a capacidade de uma peste competir com outros organismos. Na maioria dos países, os pesticidas são utilizados para proteção de culturas agrícolas e hortícolas, bem como para a manutenção de ambientes domésticos livres de pragas (Teixeira et al., 2004).

A necessidade de controlar as pestes levou à utilização dos pesticidas que é quase tão antiga como a agricultura. Desde cedo os povos se aperceberam da capacidade de algumas substâncias, como o pó de enxofre e a nicotina, para erradicar organismos que ameaçavam as suas culturas. No entanto, o uso “oficial” de pesticidas iniciou-se no final do século XIX, com a comercialização de alguns sais inorgânicos que acabaram por ser abandonados uns anos depois, dada a sua elevada toxicidade não só para as pestes mas também para o Homem, tendo-se iniciado, então, o uso moderno de pesticidas sintéticos no século XX (Delaplane, 2000). É importante perceber que, apesar de se terem desenvolvido derivados de segunda e terceira geração dos pesticidas iniciais, todos eles possuem um grau inerente de

toxicidade para os seres vivos, não existindo pesticidas totalmente seguros. Sabe-se que os pesticidas são, indubitavelmente, o maior grupo de químicos potencialmente tóxicos introduzidos propositadamente no ambiente, envolvendo uma grande variedade de substâncias na sua composição, tornando-se óbvio que a utilização crescente dos mesmos tem que ser ponderada, já que acarreta consigo efeitos indesejados, tanto para o Homem, como para a vida selvagem (Teixeira et al., 2004).

Há, no entanto, normas que visam a utilização segura destes compostos que cursa com baixo risco para a saúde humana quando utilizados de acordo com as instruções do rótulo (Ecobichon, 2001).

IV.1.2 – Classificação dos Pesticidas

Os pesticidas englobam uma série de substâncias de natureza química diversa, com diferentes funções e ações biológicas e que, por isso, podem ser classificados segundo diferentes critérios. O sistema de classificação mais comumente utilizado é segundo de acordo com o tipo de organismo a combater, sendo portanto divididos em **acaricidas**, **antimicrobianos**, **avicidas**, **fungicidas**, **herbicidas**, **inseticidas**, **moluscicidas**, **piscicidas** e **rodenticidas**. Outra forma de classificação é quanto à estrutura química que os divide em **inorgânicos** e **orgânicos**. Os primeiros são constituídos por arsénio, bário, cádmio, chumbo, cobre, ferro, fósforo, mercúrio, nitrogénio, selénio, tálio e zinco, entre outros. Os segundos são constituídos pelos orgânicos de síntese (organoclorados (OCPs), organoclorofosforados, organofosforados (OPPs), organonitrogenados (ONPs) e carbamatos) e pelos orgânicos de origem vegetal (como a nicotina e a piretrina) (Fenik et al., 2011).

A tabela seguinte (Tabela 1) sistematiza a classificação dos pesticidas de acordo com o organismo-alvo e de acordo com a estrutura química.

Tabela 1 – Classificação dos Pesticidas segundo o organismo-alvo e segundo a estrutura química.

Segundo Organismo-Alvo	Segundo a Estrutura Química
Acaricidas	Inorgânicos: à base de arsénio, bário, cádmio, chumbo, cobre, ferro, fósforo, mercúrio, nitrogénio, selénio, tálio, zinco.
Antimicrobianos	
Avicidas	
Fungicidas	
Herbicidas	Orgânicos de Síntese: organoclorados, organofosforados, organoclorofosforados, organonitrogenados e carbamatos
Inseticidas	
Moluscicidas	
Piscicidas	Orgânicos de Origem Vegetal: nicotina e piretrina.
Rodenticidas	

O Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos, representado pela sigla GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals*) divide os pesticidas segundo a sua toxicidade aguda em **Extremamente Perigoso, Altamente Perigoso, Moderadamente Perigoso, Ligeiramente Perigoso e Pouco Suscetível de Provocar Toxicidade Aguda**. Esta classificação baseia-se na Dose Letal 50 calculada para o rato (correspondente à dose capaz de provocar a morte em 50% da população de ratos) (*World Health Organization, 2004*).

Na Tabela 2, encontram-se as doses letais, por via oral ou cutânea, correspondentes a cada uma das categorias definidas por esta classificação.

Tabela 2 – Classificação dos pesticidas segundo a probabilidade de toxicidade aguda, de acordo com o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (adaptado de *World Health Organization*, 2004).

	DL50 (rato) em mg/kg	
	Via Oral	Via Cutânea
Extremamente Perigoso	<5	<50
Altamente Perigoso	5-50	50-200
Moderadamente Perigoso	50-2000	200-2000
Ligeiramente Perigoso	> 2000	> 2000
Pouco Susceptível de Provocar Toxicidade Aguda	> 5000	

Os principais pesticidas relacionados com toxicidade aguda têm sido os organoclorados (OC), organofosforados (OP), carbamatos e paraquato (Chowdhary *et al.*, 2014).

O trabalho vai incidir apenas sobre os diferentes aspetos dos inseticidas organofosforados e carbamatos, tendo estes o mecanismo de ação em comum e sendo muito relevantes do ponto de vista toxicológico.

VI.1.3 – Tipos de Intoxicação

O uso inadequado dos pesticidas tem provocado graves problemas toxicológicos para o Homem e para o meio ambiente. Por natureza, os pesticidas são compostos tóxicos e a problemática da intoxicação surge quando estes compostos afetam organismos não-alvo, como é o caso do ser humano. A avaliação do perigo que estes constituem é determinada para diferentes espécies, por exposição a diferentes vias (oral, cutânea, inalação), durante diferentes períodos de exposição (exposição aguda, subaguda ou crónica) e com vários níveis de dose (Cunha, 2007).

Os casos mais comuns de intoxicação surgem por ingestão acidental ou com ideação suicida, por exposição ocupacional, por exposição como organismo não-alvo durante a utilização e a por exposição da população em geral à contaminação ambiental por estes compostos, através dos resíduos contidos nos alimentos (Ecobichon, 2001).

a) Intoxicação Aguda

A intoxicação aguda resulta de uma única exposição de curta duração a uma dose muito elevada de composto, englobando os casos de suicídio ou ingestão acidental.

Em países em desenvolvimento, como, por exemplo, o Sri Lanka, este constitui o tipo mais preocupante de intoxicação (Jeyaratnam, 1990). A ingestão voluntária de pesticidas agrícolas representa um problema maior de saúde pública e é responsável por cerca de um terço de todos os suicídios a nível mundial (Bertolote *et al.*, 2006; Chowdhary *et al.*, 2014). A maioria dos casos de intoxicação intencional aparentam resultar de atos impulsivos durante episódios de stress e a disponibilidade de pesticidas influencia fortemente a incidência destes casos (Sarkar *et al.*, 2013).

b) Intoxicação Subaguda

A intoxicação subaguda surge no contexto de uma exposição prolongada a uma dose elevada, como o que acontece nos fabricantes e manuseadores de compostos. Estas intoxicações por exposição ocupacional levantam preocupação, uma vez que os pesticidas são utilizados numa grande variedade de indústrias, colocando em risco várias classes de trabalhadores. Os agricultores, dado o uso extensivo que fazem destes compostos, têm um risco particularmente acrescido de intoxicação (Calvert *et al.*, 2008; Reeves & Schafer, 2013). No entanto, trabalhadores de outras indústrias também se encontram em risco, já que as suas funções podem implicar o manuseamento destes compostos, como é o caso dos

fabricantes e dos vendedores. Bombeiros e agentes da polícia podem sujeitar-se também ao risco uma vez que, geralmente, são os primeiros a chegar ao local quando há suspeita de intoxicação por pesticidas (Calvert *et al.*, 2006). As tripulações dos aviões acabam por também ser um grupo de risco uma vez que os pesticidas são utilizados na higienização dos aviões antes de voos internacionais para controlo de insetos e de potenciais vetores de doença (Sutton *et al.*, 2007). Diferentes profissões levam a diferentes níveis de exposição (Ecobichon, 2001). A maioria das exposições ocupacionais ocorre através da absorção cutânea através da pele exposta (cara, mãos, antebraços, pescoço e peito). Pode ainda ocorrer inalação, nomeadamente nos casos em que se lida com formulações em *sprays*, geralmente em estufas e outros ambientes fechados, cabines de tratores e no ambiente industrial do próprio fabricante dos *sprays* (Sutton *et al.*, 2007).

c) Intoxicação Crónica

A intoxicação crónica resulta de uma exposição a níveis baixos de pesticidas, nomeadamente existentes como resíduos nos alimentos e no ambiente.

Este tipo de intoxicação coloca em risco toda a população que consome produtos alimentares tratados, devido aos resíduos neles contidos, ou que faz uso doméstico de pesticidas com os mais diversos fins ou que contacta com resíduos contidos no ar, água, solo, plantas e animais (Stoytcheva, 2011).

IV.1.4 – Legislação

A preocupação com a possibilidade dos pesticidas colocarem em risco toda a população que consome produtos alimentares tratados com estes compostos, devido aos resíduos que os alimentos podem conter, faz com que haja a necessidade de existirem na legislação da União Europeia atos que regulem a presença desses mesmos resíduos nos alimentos, de forma a proteger a saúde dos consumidores.

Em Portugal, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária publicou a Listagem de Produtos Fitofarmacêuticos com Autorização de Venda em Portugal, datando a última atualização de 01/06/2014. Nesta lista, estão incluídos todos os pesticidas de uso agrícola com autorização de venda concedida pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária, sendo esta uma condição indispensável para que os ditos produtos possam ser comercializados e utilizados no território nacional (www.dgv.min-agricultura.pt).

A comissão Codex Alimentarius, constituída pela Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a autoridade de referência mundial que desenvolve normas alimentares, regulamentos e códigos de práticas com o objetivo de proteger o consumidor, assegurar práticas comerciais íntegras e promover a coordenação de todas as normas alimentares (www.codexalimentarius.org). Tendo em conta a inevitabilidade da presença de resíduos destes compostos químicos nos alimentos, foi criado o Comité do CODEX com o objetivo de estabelecer Limites Máximos de Resíduos (LMRs) nos alimentos, abaixo dos quais o risco para a saúde dos consumidores não é significativo (www.fsis.usda.gov). Estes limites constituem uma referência obrigatória no comércio mundial de produtos agrícolas e são estabelecidos tendo por base as práticas fitossanitárias necessárias para a proteção das culturas, o consumo do produto agrícola e a toxicidade dos resíduos para o consumidor. Importa salientar que não se tratam de limites toxicológicos, uma vez que apresentam margens de segurança elevadas. Os LMRs podem variar entre países, uma vez que são condicionados quer pelas práticas agrícolas quer pelos

hábitos alimentares dos consumidores e podem ser estabelecidos a nível nacional ou a nível mais alargado, englobando grandes espaços económicos (www.efsa.europa.eu).

A Diretiva 91/414/CEE do Conselho de 15 de Julho de 1991 diz respeito à autorização, à colocação no mercado, à utilização e ao controlo, no interior da comunidade, de produtos fitofarmacêuticos apresentados na sua forma comercial (www.eur-lex.europa.eu).

O Regulamento (CE) nº 369/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de Fevereiro de 2005 fixa os teores máximos autorizados de resíduos de pesticidas que se podem encontrar nos produtos de origem vegetal ou animal, destinados ao consumo humano ou animal. Os LMRs incluem, por um lado, os limites específicos de certos alimentos destinados ao consumo humano ou animal e, por outro lado, um LMR geral aplicável aos casos em que não tenham sido fixados LMRs específicos. O teor máximo de resíduos de pesticidas (LMR geral) nos alimentos é de 0,01 mg/kg. O regulamento abrange todos os alimentos cobertos pelas diretivas (www.eur-lex.europa.eu):

- Diretiva 76/895/CEE – frutas e produtos hortícolas;
- Diretiva 86/362/CEE – cereais;
- Diretiva 86/363/CEE – géneros alimentícios de origem animal;
- Diretiva 90/642/CEE – produtos de origem vegetal, bem como mel.

Controlo dos cumprimentos dos LMRs

O controlo do cumprimento dos limites é feito com base em programas plurianuais comunitários e nacionais atualizados todos os anos e em controlos feitos pelos Estados-Membros para verificar o cumprimento dos LMRs. Estes controlos consistem em colher amostras e submetê-las a análise e identificar os pesticidas presentes e os seus níveis de resíduos. Em Portugal, os LMR são estabelecidos por lei e publicados em Diário da República com base na legislação da UE (Cunha, 2007).

O cumprimento das condições de utilização constantes nos rótulos dos produtos fitofarmacêuticos garante a conformidade com os LMRs legislados. A autorização do uso é limitada pelas condições de utilização inscritas no rótulo, entre as quais se salientam, por serem determinantes para o nível de resíduos, as seguintes:

- Doses de utilização;
- Intervalos de Segurança;
- Número de Aplicações (quando existentes);
- Intervalos de Aplicações (quando existentes).

(www.cultivaraseguranca.com)

IV.1.5 - Epidemiologia

Não existem estatísticas rigorosas sobre a dimensão das intoxicações causadas por pesticidas, mas existem algumas informações relativas à toxicidade aguda proveniente de acidentes durante a formulação, transporte, armazenamento, preparação para a aplicação e uso de pesticidas e, ainda, relativas à toxicidade crónica decorrente de resíduos de pesticidas presentes nos produtos agrícolas alimentares e na água (Amaro, 2003).

Segundo a OMS, o valor total anual foi de 500 000 intoxicações, em 1975, e de três milhões em 1990, sendo neste caso de 220 000 o número de mortes e admitindo-se a existência de muitos outros casos não relatados (Cunha, 2007). A Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) também afirmou, numa das suas publicações de 1995 a existência de 25 milhões de agricultores e trabalhadores agrícolas de países em desenvolvimento, afetados anualmente, por intoxicações com pesticidas. Outra estimativa realizada pela OMS sobre a intoxicação aguda por pesticidas verificou a existência de cerca de 3 milhões de casos anuais. Destes, 1 milhão resultante de exposição não intencional, afetando principalmente trabalhadores das explorações agrícolas e

habitantes destas zonas. Os restantes 2 milhões decorreram da contaminação indireta, através de ingestão de água e alimentos contaminados (Gunnell & Eddleston, 2003). Realça-se, perante estes valores, a importância de fazer chegar aos agricultores e operadores toda a informação e conhecimentos sobre os pesticidas, assim como um rigoroso conhecimento da classe toxicológica do composto que utilizam (Amaro, 2003).

Em Portugal, um estudo realizado entre 2006 e 2007 (Rodrigues *et al.*, 2007), realça as intoxicações por pesticidas como causa importante de internamento e morte. Neste estudo, concluiu-se que a intoxicação intencional contribuiu para 85,5% dos casos, podendo estar relacionada com a facilidade de acesso a estes compostos, estando os mesmos disponíveis para uso em atos impulsivos. Demonstrou, também, uma maior frequência destas intoxicações em homens de meia-idade, predominantemente em meios rurais. Nos hospitais em estudo, as intoxicações foram essencialmente por “organofosforados e carbamatos” ou “outros pesticidas”, tendo este último diagnóstico a limitação de ser demasiado vasto, agrupando tanto substâncias pouco nocivas como tóxicas e fatais, como é o caso do paraquato, representando este último um problema grave no nosso país (Rodrigues *et al.*, 2007).

IV.2 – INSETICIDAS

IV.2.1 – Introdução

Inseticidas são agentes de origem química ou biológica que controlam insetos, podendo ser naturais ou sintetizados, e existindo sob várias formulações e sistemas de distribuição (*sprays*, iscos, distribuição de libertação lenta, etc.). No início da IIª Guerra Mundial (1940), os inseticidas limitavam-se a uma seleção de compostos de arsénio, óleos de petróleo, nicotina, entre outros, tendo sido esta Guerra que abriu a Era Moderna dos compostos químicos para controlo de insetos, com a introdução de um novo conceito – os inseticidas orgânicos de síntese, tendo sido o DDT, um pesticida organoclorado, o primeiro (Ware, 2004).

Todos os inseticidas usados atualmente são neurotóxicos e atuam ao nível do sistema nervoso dos organismos-alvo. Desta forma, e acrescentando o facto de os inseticidas não serem seletivos, afetando tanto espécies alvo como espécies não-alvo, não é de estranhar que, para além de atuarem no sistema nervoso dos insetos, provoquem efeitos semelhantes em todas as espécies, sendo que apenas a dose (nível de exposição e duração) irá ditar a intensidade dos efeitos biológicos. Quando utilizado corretamente, a quantidade de inseticida que se administra ao organismo-alvo é a concentração letal, enquanto, idealmente, a dose que atinge os organismos não-alvo está abaixo do limite de toxicidade (Teixeira *et al.*, 2004).

Os principais grupos de inseticidas são:

- **Inibidores da Acetilcolinesterase:** Organofosforados e Carbamatos
- **Organoclorados:** derivam do clorobenzeno, do ciclo-hexano ou do ciclodieno.

Foram largamente utilizados na agricultura como inseticidas. No entanto, existem atualmente várias restrições e até proibições relativamente ao seu uso dada a sua elevada toxicidade ambiental.

- **Piretróides:** compostos sintéticos que apresentam estruturas químicas semelhantes à piretrina, substância existente nas flores do crisântemo (*Pyrethrum*).
- **Neonicotinóides:** derivados da nicotina.

Tal como referido anteriormente, o nosso trabalho incide, unicamente, sobre os inibidores da acetilcolinesterase.

IV.2.2 – Inibidores da Acetilcolinesterase

Os inseticidas mais largamente utilizados são os inibidores da acetilcolinesterase que se fazem representar pelos **Organofosforados** e pelos **Carbamatos** (Casida & Durkin, 2013; Mandour, 2013).

Efetivamente, a crescente preocupação acerca da poluição ambiental por inseticidas clorados levou a um aumento do uso dos organofosforados e carbamatos durante as décadas de 1960 e 70 (Teixeira *et al.*, 2004), aumento que resultou da sua elevada eficácia como inseticidas, bem da vantagem que trazem de não se acumularem na natureza e de se decomporem rapidamente após a aplicação. No entanto, e embora realmente ofereçam um menor risco para o meio ambiente, este grupo de inseticidas é altamente tóxico para animais e humanos, e as intoxicações provocadas por estes compostos têm aumentado particularmente nos países em desenvolvimento, onde a intoxicação voluntária por estes compostos chega a ser causa de morte de 200 000 pessoas por ano (Teixeira *et al.*, 2004).

Os organofosforados e os carbamatos foram classificados pelo International Programme on Chemical Safety (IPCS) da Organização Mundial de Saúde, como moderadamente (por exemplo, clorpirifos, carbofuran), altamente (por exemplo, metamidofos, metomil) ou extremamente tóxicos (por exemplo, terbufos, aldicarb).

Várias intoxicações, tanto intencionais, como acidentais (incluindo as profissionais), por pesticidas inibidores da acetilcolinesterase foram documentadas ao longo dos anos, ocorrendo tanto em adultos como em crianças. Muitos destes compostos foram severamente restritos no países industrializados e outros foram mesmo proibidos na União Europeia (por exemplo, monocrotofos, temefos, forato, propoxur, terbufos e aldicarbe – permitidos apenas para uso temporário e para fins muito restritos). A intoxicação acidental é letal num número reduzido de indivíduos mas, no entanto, constitui um problema relevante em locais onde pesticidas organofosforados altamente tóxicos estão disponíveis (Chowdhary *et al.*, 2014).

Os agentes que integram este grupo têm em comum o mecanismo de ação: ambos inibem a acetilcolinesterase. No entanto, surgem de duas classes químicas distintas, os organofosforados dos ésteres de ácido fosfórico ou fosforotioamídico e os carbamatos do ácido carbâmico.

Epidemiologia da Intoxicação

Acredita-se que a intoxicação aguda por inseticidas inibidores da acetilcolinesterase seja responsável por mais mortes do que qualquer outra classe de químicos (King & Aaron 2015). Estes compostos são particularmente preocupantes nos países em desenvolvimento, onde pesticidas altamente tóxicos estão facilmente disponíveis e, para além de estarem na base de exposições acidentais, são usados com intuito suicida por centenas de milhares de pessoas anualmente (Gunnell *et al.*, 2007). A intoxicação decorrente de exposições ocupacionais em contexto laboral, nomeadamente, em agricultores, é geralmente menos severa (King & Aaron, 2015). Ainda que a taxa de letalidade se estime entre 10 e 20%, podem surgir complicações severas decorrentes de uma intoxicação aguda que exigem cuidados de saúde prolongados. Nos países desenvolvidos, a incidência de doença associada à toxicidade dos organofosforados e carbamatos é muito menor (Eddleston, 2000; Gunnell & Eddleston, 2003).

IV.2.2.1. Organofosforados

a) Introdução

Os inseticidas organofosforados constituem um importante grupo de pesticidas com aplicação tanto em produções agrícolas como em uso doméstico (Xue, 1987). O primeiro inseticida organofosforado conhecido foi o tetraetil pirofosfato (TEPP), tendo este surgido na Alemanha com o intuito de substituir a nicotina, que escasseava no país durante a IIª Guerra Mundial. Posteriormente, em 1944, foi sintetizado o paratião. O uso extensivo destes compostos desde essa altura deveu-se ao facto de se terem revelado extremamente eficazes, como inseticidas agrícolas, contra uma ampla variedade de pestes. Para além disso, estes compostos vieram ganhar terreno relativamente aos organoclorados, muito usados na altura mas que acabaram por ser abandonados dada a sua elevada toxicidade ambiental, uma vez que constituem pesticidas mais práticos, já que se degradam rapidamente na natureza, tendo um impacto ambiental menos significativo. No entanto, o facto de se degradarem rapidamente implica aplicações mais frequentes, o que, aliado à sua elevada toxicidade, faz destes compostos uma fonte comum de intoxicação, tanto durante a aplicação, como no processo prévio de preparação e formulação (Guevara & Pueyo, 1995). Atualmente, os organofosforados são os pesticidas que estão na base do maior número de intoxicações (Sánchez, 1980; Dikshit, 2007).

b) Estrutura Química

A maioria dos compostos organofosforados apresenta uma estrutura geral:

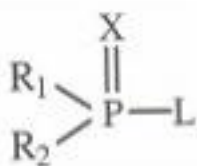


Figura 1 – Estrutura química geral dos Organofosforados.

R1 e R2 representam grupos alquilo, alcoxi, alquiltio, arilo ou grupos substitutos de amina; X representa Oxigénio ou Enxofre; e Y é um grupo de libertação fácil ou capaz de ser metabolizado. Na maioria dos casos, trata-se de ésteres, amidas ou derivados tiólicos dos ácidos fosfórico, fosfónico, fosforotióico e fosfonotióico. As moléculas apresentam um centro ativo, responsável pela inibição das colinesterases, unido a radicais alquilo ou arilo (Guevara & Pueyo, 1995).

A maioria dos compostos organofosforados é solúvel em solventes orgânicos e parcialmente solúveis em água. São também rapidamente degradados por oxidação, fotólise e em ambientes húmidos (Guevara & Pueyo, 1995).

c) Toxicidade

c.1) Toxicocinética

Os inseticidas organofosforados são, geralmente, bem absorvidos por todas as vias, nomeadamente a pele, mucosas, pulmões e via gastrintestinal. A distribuição nos tecidos depende da lipossolubilidade do composto. Se a solubilidade for alta, o tóxico atinge o Sistema Nervoso Central e o tecido adiposo, surgindo efeitos de acumulação de acetilcolina no SNC. Se a lipossolubilidade for menor, os músculos são os primeiros a ser afectados por um excesso de acetilcolina, surgindo os sintomas musculares descritos adiante (Guevara & Pueyo, 1995).

A metabolização dos organofosforados é relativamente rápida e a maioria destes compostos sofre biotransformação no fígado antes de inibir as acetilcolinesterases. Em muitos casos, podem detectar-se metabolitos na urina (Guevara & Pueyo, 1995).

c.2) Mecanismo de Ação

A principal ação tóxica desta família de compostos é a inibição da colinesterase. Existem dois grupos de colinesterases, as colinesterases plasmáticas ou pseudocolinesterases e as colinesterases dos tecidos, as verdadeiras colinesterases. As pseudocolinesterases encontram-se no plasma, tecido glial ou no fígado, enquanto as verdadeiras colinesterases se encontram nos neurónios colinérgicos, próximas das sinapses colinérgicas, nos eritrócitos e amplamente distribuídas nos tecidos. É a inibição destas últimas o mecanismo responsável pela ação tóxica dos organofosforados (Marrs, 1993; Guevara & Pueyo, 1995).

A acetilcolina é degradada eficazmente pela acetilcolinesterase, estando esta presente nas sinapses colinérgicas e sendo responsável pela hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético (Marrs, 1993). A acetilcolina é um importante neurotransmissor que medeia a contração muscular no músculo-esquelético e liso, a estimulação pré-ganglionar no sistema nervoso autónomo (simpático e parassimpático), e a estimulação pós-ganglionar no sistema parassimpático. Estas ações da acetilcolina resultam, classicamente, na ativação de recetores nicotínicos (nos gânglios autónomos e músculo esquelético) e de recetores muscarínicos (no miocárdio, glândulas exócrinas e músculo liso) (Guevara & Pueyo, 1995).

Efetivamente, os organofosforados ligam-se às acetilcolinesterases, formando um complexo de grande estabilidade através de uma ligação irreversível. Entre as 24 e as 48 horas posteriores à formação deste dímero, hidrolisa-se um dos radicais R, o que aumenta a estabilidade da ligação enzima-substrato, considerando-se irreversível a inibição da enzima. Este processo denomina-se “envelhecimento da enzima” e, uma vez ocorrido, as oximas e outros regeneradores das colinesterases revelam-se inúteis. A recuperação de níveis normais de colinesterases após intoxicação por pesticidas organofosforados pode requerer períodos superiores a dois meses (Guevara & Pueyo, 1995). Uma vez que a acetilcolinesterase é inibida pelos organofosforados, ocorre uma acumulação de acetilcolina nas sinapses

muscarínicas e nicotínicas, sendo este acontecimento o causador dos sintomas observados na intoxicação por estes compostos (Čolović & Krstić, 2013).

Alguns compostos organofosforados são capazes de produzir lesões nervosas periféricas. A maior parte destes compostos são triarilfosfatos, como por exemplo o ortocresilfosfato ou organofosforados fluorados. O mecanismo lesivo parece resultar da inibição de uma enzima enterásica existente nos axónios dos nervos periféricos e cuja conjugação com o organofosforado, associadamente ao envelhecimento do dímero semelhante ao que acontece com as colinesterases, gera lesões nervosas. Anatomopatologicamente, a lesão inicia-se como desmielinização e edematização do nervo, seguida de segmentação e lise dos axónios. A neuropatia é mista, afetando tanto a via motora quanto a sensitiva. Secundariamente às lesões nervosas, podem surgir lesões musculares (Guevara & Pueyo, 1995).

c.3) Doses Tóxicas

As doses tóxicas destes compostos são muito variáveis, e, incluindo para a mesma substância, podem ser muito distintas tendo em conta a via de administração. O grande número de compostos organofosforados descobertos e a variabilidade da sua toxicidade tornam difícil generalizar as doses tóxicas, pelo que se classificam os organofosforados mais comumente utilizados em altamente tóxicos, moderadamente tóxicos e pouco tóxicos, com base na DL50 (Guevara & Pueyo, 1995).

A Tabela 3 apresenta alguns exemplos de compostos organofosforados classificados de acordo com a DL50.

Tabela 3 – Distribuição de alguns organofosforados de acordo com a sua DL50 por via oral (no rato) (adaptado de Costa *et al.*, 1988).

Altamente Tóxico DL50 < 50 mg	Moderadamente Tóxico DL50 > 50 mg e < 500 mg	Pouco Tóxico DL50 < 500 mg
Azinfos – etilo	Dimetoato	
Paratião	Oxidemetão-metilo	
Azinfos – metilo	Dimetão S-metilo	
Clorfenvinfos	Vamidotião	
Fentião	Tiometão	Malatião
Metamidofos	Quinalfos	
Clorpirifos	Diazinão	
Terbufos	Metidatião	
Tetraetil Pirofosfato (TEPP)	Diclorvos	
	Fosmete	
	Ometocito	

d) Manifestações Clínicas

O quadro clínico de uma intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase resulta da acumulação de acetilcolina nas terminações nervosas e sinapses resumidas na Tabela 4.

Tabela 4 – Terminações nervosas e sinapses que têm como mediador químico a acetilcolina (adaptado de Costa *et al.*,1988).

Todos os gânglios do sistema nervoso vegetativo (simpático e parassimpático)
Terminações nervosas pós-ganglionares do parassimpático
Sinapses terminais do simpático pós-ganglionar (inerva glândulas sudoríparas e vasos sanguíneos)
Junções neuromusculares dos músculos esqueléticos
Sistema Nervoso Central
Terminações nervosas sensitivas
Terminações sinápticas da medula supra-renal sem sinapses ganglionares

Os quadros clínicos produzidos por estes compostos podem ser divididos em agudos e crônicos, tendo em consideração a neurotoxicidade, para os compostos suscetíveis de provocar. A intoxicação e a severidade da clínica resultante dependem de vários fatores, incluindo o agente, a via de exposição, a formulação, a quantidade, e a duração da exposição (King & Aaron, 2015).

d.1) Intoxicação Aguda

A intoxicação aguda é a forma mais frequente de intoxicação por inseticidas organofosforados. A maior parte dos casos surge em trabalhadores agrícolas, intoxicados por compostos de elevada toxicidade, crianças que acidentalmente ingerem ou contactam com os compostos de uso doméstico, e adultos que negligenciam a toxicidade e fazem uma utilização doméstica abusiva e, por fim, quando os organofosforados são ingeridos voluntariamente como tentativa de suicídio. A absorção pode ser tanto cutânea, como respiratória ou digestiva (Guevara & Pueyo, 1995). Após ocorrer a absorção sistêmica, o quadro clínico manifesta-se precocemente, iniciando-se 30 minutos a 1 hora após inalação, 1

hora após ingestão ou 2 a 3 horas após contacto cutâneo. A sintomatologia atinge o seu pico 5 a 8 horas após o contacto e depende da via de absorção e da quantidade de composto contactado (Marrs, 1993).

Tabela 5 – Sintomas resultantes do excesso de acetilcolina (adaptado de King & Aaron 2015).

LOCAL DE AÇÃO	SINAIS E SINTOMAS
SINTOMAS MUSCARÍNICOS	
Glândulas Sudoríparas	Sudorese
Pupilas	Miose
Corpo Ciliar	Visão Turva
Glândulas Lacrimais	Lacremejo
Glândulas Salivares	Sialorreia
Árvore Brônquica	Pieira, Broncorreia, Broncoespasmo
Sistema Gastrointestinal	Cólicas, Vômitos, Diarreia, Tenesmo
Sistema Cardiovascular	Bradycardia, Hipotensão
Sistema Urinário	Incontinência Urinária
SINTOMAS NICOTÍNICOS	
Músculo Estriado	Fasciculações, Cãibras, Fraqueza, Espasmos, Paralisia
Gânglios Simpáticos	Taquicardia, Hipertensão
EFEITOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL	
Sinapses do SNC	Cefaleias, Ansiedade, Ataxia, Convulsões, Insónia, Arreflexia, Coma, Depressão Respiratória e Circulatória

Os efeitos clínicos devem-se à estimulação dos recetores muscarínicos e nicotínicos. A “mistura” de sintomas nicotínicos e muscarínicos pode tornar-se confusa e levar a dificuldades diagnósticas (King & Aaron, 2015). A tabela 5 apresenta os sintomas resultantes da estimulação dos recetores de diferentes locais anatómicos, distinguindo os sintomas muscarínicos dos nicotínicos e os efeitos sobre o Sistema Nervoso Central.

Inicialmente, após uma intoxicação aguda, surgem vômitos, cefaleias, dor abdominal e vertigens. Com frequência, surge diarreia, o que faz com que a gastroenterite aguda seja um dos principais diagnósticos diferenciais, especialmente quando se trata de intoxicação em vários indivíduos e quando a anamnese não deixa a exposição totalmente clara (Guevara & Pueyo, 1995). A estimulação muscarínica resulta num aumento da diurese, miose, bradicardia, bronco espasmo, aumento da secreção lacrimal e sialorreia, enquanto que a estimulação dos recetores nicotínicos nos gânglios simpáticos e junções neuromusculares causa midríase, taquicardia, fraqueza, hipertensão e fasciculações. Os efeitos sobre o SNC incluem cefaleia, tonturas, inquietação, ansiedade, insónia, confusão, tremor, disartria, ataxia, e, em casos graves, convulsões, coma e depressão do centro respiratório. A fraqueza e paralisia musculares são de particular relevância, uma vez que podem culminar em paragem respiratória e morte. As intoxicações severas por organofosforados resultam numa paralisia despolarizante, precedida por espasmos musculares e fasciculações. Frequentemente, é necessária ventilação mecânica uma vez que pode ocorrer paralisia dos músculos estriados intercostais e diafragmáticos (King & Aaron, 2015).

As manifestações cardíacas revelam-se também um problema nas intoxicações por organofosforados, exigindo monitorização, e incluem bradicardia, taquicardia, arritmias ventriculares, fibrilação ventricular e alterações no ECG, para além de outras (King & Aaron, 2015).

Na maioria dos casos, o quadro clínico é exuberante durante os primeiros 4 a 6 dias de evolução, e tende a melhorar a partir das 2 a 3 semanas ao ponto de não ser necessária medicação (Whorton & Obrinsky, 1983). Após este período, deve prestar-se especial atenção à possibilidade de surgirem complicações cardíacas, que podem surgir vários dias após a intoxicação aguda, mesmo com todos os outros sintomas resolvidos (Guevara & Pueyo, 1995).

Em alguns casos, pode surgir o “síndrome intermediário”, que se desenvolve após exposição aguda a determinados agentes organofosforados altamente lipofílicos, surgindo entre 24 a 96 horas após a absorção, quando o paciente já recuperou da fase colinérgica aguda. Este síndrome apresenta-se como uma fraqueza muscular difusa que afeta principalmente os músculos respiratórios e os músculos proximais dos membros, sendo que pode ocorrer uma paralisia suficientemente intensa para causar falência respiratória que requer ventilação assistida. O “síndrome intermediário” não responde ao tratamento com atropina ou oximas, e, geralmente, desaparece espontaneamente nos dias subsequentes, podendo a sua evolução prolongar-se até aos 21 dias (Guevara & Pueyo, 1995; King & Aaron, 2015).

d.2) Neurotoxicidade

Alguns inseticidas organofosforados, geralmente triarílicos ou fluorados, exercem toxicidade seletiva sobre o sistema nervoso periférico, produzindo polineuropatias mistas com desmielinização e degeneração axonal, especialmente marcadas nos membros inferiores. O quadro origina-se, caracteristicamente, 1 a 2 semanas após uma exposição aguda, ou após exposição crónica. Inicialmente, traduz-se numa perda de força, parestesias, câibras e fadiga dos membros inferiores. Posteriormente, surgem transtornos da marcha que podem evoluir para paralisia. Ainda que após cessar a exposição possa haver uma melhoria, raramente há uma recuperação completa da função (Guevara & Pueyo, 1995).

d.3) Intoxicação Crónica

A intoxicação crónica por compostos organofosforados apresenta-se como um quadro de difícil diagnóstico, detetado principalmente pela anamnese cuidada e pela determinação das colinesterases. Trata-se de uma situação muito frequente entre os trabalhadores agrícolas que fazem uso destes compostos. O quadro crónico caracteriza-se por dispneia, vertigem, alterações visuais, cefaleias, podendo ocorrer exacerbações que se manifestam com náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. Pode, com o tempo, surgir um quadro de distúrbios da afetividade, que melhora com a cessação da exposição. Nestas intoxicações, podem surgir alterações cutâneas eritematosas (Guevara & Pueyo, 1995).

e) Diagnóstico

O diagnóstico de intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase é tipicamente clínico e baseia-se na anamnese com história de exposição e no exame físico. A presença simultânea de sintomas muscarínicos e nicotínicos sugere fortemente exposição a estes compostos e, perante a suspeita, é necessário tratamento empírico imediato (King & Aaron, 2015).

A exposição pode ser confirmada pela determinação da atividade da acetilcolinesterase e é útil quando o diagnóstico não é evidente ou em casos de toxicidade crónica. Apesar de a medição dos níveis de atividade da acetilcolinesterase não estar normalmente disponível em tempo útil numa emergência clínica, pode fornecer uma perspetiva do curso da doença e da resposta à terapia. Geralmente, a atividade da colinesterase eritrocitária é a esterase que melhor se correlaciona com a atividade da AChE neuronal das junções neuromusculares e é a preferida para testar a eficácia da oxima. Uma diminuição dos níveis de atividade da colinesterase menor que 50% surge concomitantemente com o início da sintomatologia aguda, podendo também surgir no decorrer de uma intoxicação crónica, mesmo sem sintomas agudos manifestos. Uma

diminuição de 80 a 90% (correspondente a apenas 10 a 20% de atividade colinesterásica) associa-se a quadros moderados a graves. Os quadros graves podem surgir com valores de atividade inferiores a 10% (Marrs, 1993; Guevara & Pueyo, 1995; King & Aaron, 2015).

Perante a impossibilidade de confirmar o diagnóstico com a determinação da atividade da acetilcolinesterase, pode fazer-se uma prova terapêutica com atropina. O paciente intoxicado com inibidores da acetilcolinesterase irá melhorar os sintomas muscarínicos já descritos com a administração de 2 mg de atropina (Dikshit, 2007).

f) Tratamento e Prognóstico

f.1) Cuidados Iniciais

O primeiro passo perante uma intoxicação deve ser a remoção da fonte de exposição e a descontaminação do paciente, mesmo antes dos cuidados médicos. Apesar da contaminação secundária ser mínima, é necessário garantir a segurança dos cuidadores. Para descontaminar o paciente, as roupas devem ser removidas e deve-se proceder a higiene com sabão e água ou, em alternativa, com sabão alcalino, esponjas e loções de limpeza (King & Aaron, 2015).

Nos casos de intoxicação severa, a avaliação da permeabilidade da via aérea deve ser também uma prioridade, uma vez que pode ocorrer uma perda da integridade desta via e, eventualmente, morte. As ameaças à via respiratória incluem a sialorreia, a emese com aspiração, broncorreia, bronco espasmo, edema pulmonar, convulsões, depressão do SNC, fraqueza muscular ou paralisia. Nestes casos, deve ser iniciada atropinização rápida mesmo antes da oxigenoterapia, já que esta pode não ser eficaz enquanto as secreções não estiverem controladas (Konickx *et al.*, 2014).

Nestes pacientes, podem surgir convulsões e estas podem ser fatais, pelo que, caso estas existam, é mandatório o seu controlo agressivo com benzodiazepinas, sendo que este

aumenta a sobrevivência, previne lesão do SNC e evita disritmias cardíacas (Koenig *et al.*, 2008).

A descontaminação gastrointestinal após ingestão de organofosforados ou carbamatos não tem benefício conhecido, uma vez que a emese é comum nestes pacientes e a aspiração ou lavagem gástrica dificilmente trará benefício adicional. Para além disso, os organofosforados dissolvem-se frequentemente em vários hidrocarbonetos e a tentativa de descontaminação gástrica mecânica pode levar a aspiração pulmonar e pneumonite. No entanto, pode ser útil tentar fazer aspiração gástrica em condições apropriadas, quando a via aérea do paciente está intacta ou protegida. Para limitar a absorção gástrica dos agentes tóxicos, pode ser utilizado o carvão ativado. No entanto, também este tem risco de aspiração e consequente pneumonite (Eddleston *et al.*, 2008).

A terapia farmacológica divide-se em três classes baseadas no mecanismo de ação terapêutica: os agentes antimuscarínicos, a terapia com oxima, e o controlo das convulsões com benzodiazepinas (King & Aaron, 2015).

Na tabela 6, apresentam-se os vários sintomas de intoxicação e a terapêutica farmacológica indicada para cada um. Posteriormente, abordaremos cada uma das classes farmacológicas em pormenor.

Tabela 6 – Tratamento farmacológico recomendado com base nos sinais/sintomas de intoxicação colinérgica (adaptado de King & Aaron, 2015).

Sinal/Sintoma	Agente Terapêutico
Sialorreia, Lacrimejo, Náusea, Vômitos, Diarreia	Atropina, Glicopirolato
Broncorreia, Broncoespasmo	Atropina, Brometo de Ipratrópio, Glicopirolato
Hipotensão	Fluidos, Atropina, Vasopressores, Inotrópicos
Bradycardia	Atropina, Glicopirolato
Desconforto Ocular	Preparações oftálmicas midriáticas e cicloplégicas
Fraqueza Muscular	Oximas
Falência Respiratória	Intubação, Ventilação, Oximas (fraqueza dos músculos respiratórios)
Convulsões	Benzodiazepinas (diazepam, midazolam, lorazepam)

f.2) Terapia Antimuscarínica

A **atropina** é um inibidor competitivo dos recetores muscarínicos, tanto no sistema nervoso central como no sistema nervoso periférico. É de notar que a atropina não tem efeito sobre os recetores nicotínicos, não atenuando os sintomas causados por estimulação nicotínica. A atropina é um fármaco que está geralmente disponível nos centros hospitalares, é facilmente titulável e tem rápido início de ação. Está indicada para reverter a clínica

resultante da toxicidade muscarínica, nomeadamente as dificuldades respiratórias causadas pela broncorreia, bronco espasmo e edema pulmonar (King & Aaron, 2015).

O esquema de administração recomendado para a atropina é rápido e as doses vão sendo rapidamente escaladas. O paciente deve receber inicialmente 1 a 2 mg de atropina, duplicando a dose a cada 5 minutos até as secreções pulmonares secarem e o paciente apresentar uma frequência cardíaca e tensão arterial normais (Eddleston *et al.*, 2004). Uma vez conseguido o controlo, deve iniciar-se uma infusão de atropina com 10 a 20% da dose total necessária para estabilizar o paciente por hora (Eddleston *et al.*, 2008).

A atropina atravessa a barreira hemato-encefálica, pelo que pode ocorrer toxicidade anticolinérgica no Sistema Nervoso Central antes de o controlo dos sintomas colinérgicos periféricos ser conseguido. Neste caso, a atropina deve ser substituída pelo glicopirolato, um agente antimuscarínico periférico sem atividade no SNC. Apesar da escassa evidência, o glicopirolato não aparenta ser inferior à atropina, e pode até ser considerado uma alternativa apropriada caso o stock hospitalar de atropina se esgote (Choi *et al.*, 1998).

Finalmente, se a broncorreia e a broncoconstrição forem os sintomas dominantes da toxicidade, deve associar-se o brometo de ipratrópio administrado por via inalatória (King & Aaron, 2015).

f.3) Terapia com Oximas

A terapia precoce com oxima tem como principal objetivo reverter os efeitos nicotínicos e a fraqueza/paralisia muscular. As oximas mais utilizadas são a pralidoxima e obidoxima. O benefício da utilização de oximas permanece controverso. As reações adversas descritas para estes fármacos incluem hipertensão e emese e parecem estar relacionados com a dose (King & Aaron, 2015).

f.4) Benzodiazepinas

As benzodiazepinas devem ser usadas precocemente para diminuir a atividade convulsiva. Uma vez estabelecido um acesso intravenoso, deve iniciar-se a administração com 5 a 10 mg de diazepam, repetindo a dose a cada 5 minutos até controlar as convulsões. Se não estiver disponível um acesso intravenoso, pode recorrer-se ao lorazepam ou midazolam intramusculares, já que estes têm maior biodisponibilidade por esta via do que o diazepam. Estão disponíveis formulações de midazolam intranasais e bucais, que constituem também alternativas viáveis. O midazolam tem uma semivida relativamente curta quando comparado com outras benzodiazepinas, dada a sua elevada hidrossolubilidade, pelo que requer um ajuste da dose frequente (King & Aaron, 2015).

f.5) Medidas Gerais

Nos casos graves, é importante ter disponível a ventilação mecânica por períodos prolongados (24 a 48 horas) e, durante a fase inicial, deve avaliar-se periodicamente a necessidade de aspiração de secreções. Uma vez que a incontinência urinária é frequente, deve colocar-se uma algália até que haja um bom controlo dos esfíncteres (Guevara & Pueyo 1995). É importante monitorizar o estado hidroelectrolítico, repor as perdas e manter um nível de hidratação adequado, uma vez que podem ocorrer perdas de água e iões pelo suor, vómitos e diarreia (Guevara & Pueyo, 1995).

As arritmias cardíacas são frequentes, pelo que todo o paciente gravemente intoxicado ou com cardiopatia prévia deve ser monitorizado através de eletrocardiograma.

As técnicas de hemodiálise e hemoperfusão não trazem benefício, dado o elevado volume de distribuição da maioria dos compostos organofosforados (Guevara & Pueyo, 1995; King & Aaron, 2015).

A Tabela 7 resume as etapas no tratamento de uma intoxicação aguda por organofosforados.

Tabela 7 – Abordagem perante um paciente intoxicado com pesticidas organofosforados (adaptado de Dikshit, 2007).

1. Remover o paciente da fonte de exposição.
2. Remover roupas contaminadas.
3. Lavagem das zonas expostas com sabão e água corrente.
4. Assegurar oxigenação.
5. Considerar lavagem gástrica.
6. Tratar desidratação choque.
7. Controlar convulsões com Benzodiazepinas iv.
8. Atropina
9. Oximas

f.6) Prognóstico

O prognóstico da intoxicação por organofosforados é, geralmente, bom. Os fatores que podem influenciar o prognóstico incluem a quantidade, toxicidade e via de absorção do organofosforado, o tempo de ingestão até aos primeiros socorros, a existência de vômito imediato após ingestão do produto, a ocorrência de paragem cardiorrespiratória, a sua duração e o tempo de reanimação, entre outros. Nos quadros agudos, as primeiras 4 a 6 horas são as mais críticas (Marrs, 1993), e, se não ocorrer morte nas primeiras 24 a 48 horas, espera-se que, com as medidas terapêuticas adequadas, a recuperação se alcance nos 7 a 14

dias seguintes. As lesões nervosas periféricas têm um grau de recuperação variável e imprevisível (Guevara & Pueyo, 1995).

g) Complicações

A intoxicação por organofosforados pode ser fatal após uma única exposição aguda e pode ocorrer dentro de 5 minutos a 24 horas, dependendo da dose, da via de administração e do agente. A principal causa de morte é a insuficiência respiratória, daí a importância da avaliação da permeabilidade da via aérea nos cuidados iniciais. Frequentemente, pode ocorrer pneumonia aspirativa, podendo evoluir para sépsis (Marrs, 1993).

As arritmias constituem a segunda causa de morte decorrente de intoxicação por estes compostos, devendo ser ponderada a colocação de um pacemaker temporário perante um alargamento do intervalo QT que exceda metade do intervalo RR no eletrocardiograma (Marrs, 1993).

h) Prevenção

As medidas gerais de prevenção das intoxicações acidentais durante a utilização de organofosforados incluem a proteção com luvas e máscara durante a utilização, a evicção do uso de *sprays* por períodos prolongados no mesmo dia e em vários dias consecutivos e a lavagem do corpo e dos equipamentos (Dikshit, 2007).

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Association (FDA) aprovou a administração de atropina auto-injectável (Atropen) perante o reconhecimento de uma intoxicação. Este método não é considerado prevenção primária, que inclui as medidas de prevenção já descritas (máscara, luvas, etc.), mas sim um método contra potenciais complicações e fatalidades de intoxicações graves (www.fda.gov).

IV.2.2.2. Carbamatos

a) Introdução

Os inseticidas carbamatos atuam de forma semelhante aos organofosforados, como inibidores da acetilcolinesterase. No entanto, a fórmula geral destes compostos, derivados do ácido carbâmico, é distinta. A importância de distinguir ambos os compostos, como se irá descrever adiante, prende-se com o facto de a conduta terapêutica diferir para estes compostos, não sendo indicada a utilização de oximas (Rotenberg *et al.*, 1995).

Para além do seu uso como inseticidas, os inibidores da acetilcolinesterase derivados do ácido carbâmico apresentam mais aplicações, nomeadamente na medicina (mais propriamente na Doença de Alzheimer, na miastenia gravis, no glaucoma, nos corpos de Lewy e na doença de Parkinson) e apresentam a curiosidade de, por serem inibidores mais reversíveis do que os organofosforados, podem eventualmente ser utilizados profilaticamente em intoxicações por organofosforados, uma vez que competem pela mesma enzima (Čolović & Krstić, 2013).

b) Estrutura Química

Os carbamatos seguem a seguinte estrutura geral:

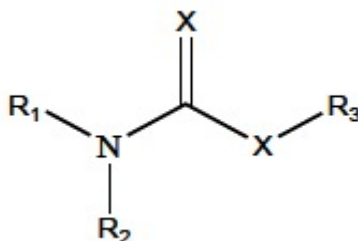


Figura 2 – Estrutura geral dos compostos carbamatos, derivados do ácido carbâmico.

Os carbamatos derivam do ácido carbâmico e, na sua estrutura geral apresentada na Figura 2, o X pode ser oxigénio ou enxofre, o R1 e R2 são, geralmente, substitutos orgânicos ou alquil, podendo também ser hidrogénio e R3 é, na maioria dos casos, um substituto orgânico ou, por vezes, um metal (Čolović & Krstić, 2013).

c) Toxicidade

O mecanismo pelo qual os carbamatos inibem a acetilcolinesterase é idêntico ao já descrito para os organofosforados, sendo a única diferença a estabilidade do dímero enzimático, que é inferior para estes compostos, pelo que se consideram inibidores reversíveis da acetilcolinesterase. A enzima sofre carbamilação, ao contrário do que acontece com os organofosforados, em que a enzima sofre fosforilação, sendo que o complexo enzima-carbamato se hidrolisa facilmente em meio aquoso (Guevara & Pueyo, 1995).

A toxicidade oral aguda dos carbamatos pode variar, sendo baixa a moderada no caso do carbaril e altamente tóxica no caso do aldicarb (Klaassen & Watkins, 2012).

d) Manifestações Clínicas

Os efeitos tóxicos dos carbamatos são sobreponíveis aos dos organofosforados, com a exceção de não produzirem neuropatias periféricas. A ação sobre o SNC revela-se menos intensa, possivelmente por estes compostos terem maior dificuldade em atravessar a barreira hemato-encefálica (Guevara & Pueyo, 1995). Em geral, a intoxicação aguda por carbamatos tende a desaparecer no espaço de algumas horas (Klaassen & Watkins, 2012).

e) Diagnóstico

O diagnóstico pode ser sugerido pelo quadro clínico, surgindo uma mistura de sintomas muscarínicos e nicotínicos, tal como acontece nos organofosforados. A maior diferença entre ambos os produtos assenta na duração dos sintomas, sendo esta menor e menos pronunciada para os inseticidas carbamatos, que tende a ter uma evolução benigna e

tende a resolver em algumas horas (Klaassen & Watkins, 2012). No entanto, o diagnóstico, tal como acontece para os compostos organofosforados, pode ser confirmado pela determinação da atividade da colinesterase, estando esta diminuída enquanto durarem os sintomas. No entanto, esta determinação não distingue qual dos inibidores da acetilcolinesterase está implicado. Existem meios bioquímicos descritos que avaliam a cinética do complexo inibidor-enzima que permitem distinguir os carbamatos dos organofosforados, baseando-se na estabilidade do composto. No entanto, estes não são realizados por rotina (Rotenberg *et al.*, 1995).

f) Tratamento e Prognóstico

O tratamento desta intoxicação é também idêntico ao descrito para os organofosforados, excetuando a utilização de oximas, uma vez que estas substâncias não se revelam tão eficazes na intoxicação por carbamatos, já que não ocorre o “envelhecimento” da enzima colinesterásica, característico dos organofosforados (Guevara & Pueyo, 1995; Dikshit, 2007).

g) Complicações

Dada a menor estabilidade do complexo que os compostos carbamatos formam com a colinesterase, o risco de complicações torna-se significativamente menor. No entanto, para os compostos mais tóxicos, como é o caso do aldicarb, podem ocorrer as complicações já descritas para os organofosforados e pode, eventualmente, ocorrer morte.

h) Prevenção

A prevenção primária passa pelo uso adequado de máscaras, luvas e equipamento adequado durante a produção, formulação, manuseamento e utilização de carbamatos (King & Aaron, 2015).

V – CONCLUSÃO

Os pesticidas, apesar da sua inquestionável utilidade na agricultura, não são isentos de toxicidade, tanto ambiental como para o ser humano. Apesar de se desenvolverem esforços no sentido de uma menor toxicidade, não existe no mercado nenhuma formulação isenta de toxicidade. Os inseticidas inibidores da acetilcolinesterase, representados pelos organofosforados e carbamatos, trouxeram benefício relativamente a outros inseticidas anteriores por apresentarem um menor impacto ambiental, mantendo a eficácia no controlo das pestes. No entanto, o mecanismo pelo qual atuam (inibindo a acetilcolinesterase) nos organismos-alvo faz deles potenciais tóxicos também para o ser humano.

Desde cedo, perante o seu potencial tóxico, foram desenvolvidas normas e regulamentação relativas à formulação, venda e utilização dos pesticidas que tentaram atenuar o seu impacto ambiental. Foram também estabelecidos limites para os resíduos de pesticidas contidos nos alimentos, de modo a minimizar a exposição crónica por parte dos consumidores de alimentos tratados. Apesar disso, estes compostos continuam a levantar preocupação e as intoxicações continuam a surgir um pouco por todo o mundo.

Sendo os organofosforados os compostos mais comumente implicados em intoxicações por pesticidas, importa investigar a etiologia e a forma como ocorre essa mesma intoxicação. Não menosprezando a exposição ocupacional a que estão sujeitos os trabalhadores que diariamente contactam com estes compostos, conclui-se que a ingestão voluntária ou acidental constitui a forma mais grave de intoxicação por estes produtos e que, dado seu o fácil acesso e a grande disponibilidade, constitui um grave problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. Os carbamatos, embora atuem de uma forma semelhante, têm, geralmente, uma evolução menos grave e benigna.

Perante esta situação, importa à classe médica e de profissionais saber detetar a presença de uma intoxicação por inibidores da acetilcolinesterase, tendo em conta que o quadro clínico, apesar de sugestivo, pode ser confuso, já que se trata de uma “mistura” de

sintomas resultantes do excesso de acetilcolina. Importa também saber a conduta a adoptar perante um caso de intoxicação e, neste campo, distinguir se se trata mais provavelmente uma exposição a organofosforados ou carbamatos, uma vez que na primeira se usam oximas enquanto que na segunda estas são desaconselhadas.

VI – BIBLIOGRAFIA

- Amaro, P., 2003. *A redução dos riscos dos pesticidas pela protecção integrada* ISA/Press., Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/4603> [Acedido a 27 de Novembro, 2014].
- Bertolote, J.M. et al., 2006. Deaths from pesticide poisoning: a global response. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 189(3), pp.201–3.
- Calvert, G.M. et al., 2008. Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998-2005. *American journal of industrial medicine*, 51(12), pp.883–98.
- Calvert, G.M. et al., 2006. Acute pesticide-related illness among emergency responders, 1993-2002. *American journal of industrial medicine*, 49(5), pp.383–93.
- Casida, J.E. & Durkin, K.A., 2013. Anticholinesterase insecticide retrospective. *Chemico-biological interactions*, 203(1), pp.221–5.
- Choi, P.T. et al., 1998. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 45(4), pp.337–40.
- Chowdhary, S., Bhattacharyya, R. & Banerjee, D., 2014. Acute organophosphorus poisoning. *Clinica Chimica Acta*, 431, pp.66–76.
- Codex Alimentarius da Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <http://www.codexalimentarius.org/about-codex/en/> [Acedido a 1 de Março, 2014]
- Čolović, M. & Krstić, D., 2013. Acetylcholinesterase inhibitors: Pharmacology and toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), pp.315–335.
- Copplestone, J.F., 1988. The development of the WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard. *Bulletin of the World Health Organization*, 66(5), pp.545–51.
- Costa, R. et al., 1988. Intoxicações Agudas Por Compostos Organofosforados. *Acta Médica Portuguesa*, 1(4-6), pp.291–295.
- “Cultivar a Segurança”, Secção de Rubricas, Segurança na Utilização de Produtos Fitofarmacêuticos, Módulo IV., Disponível em <http://www.cultivaraseguranca.com/Rubricas/Tema1.pdf> [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Cunha, S., 2007. Segurança e Autenticidade de Azeitonas e Azeites Varietais. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/21258> [Acedido a 27 de Novembro, 2014].
- Delaplane, K., 2000. Pesticide usage in the United States: history, benefits, risks, and trends. *Athens, GA: Cooperative Extension Service, The University of Georgia College of Agriculture and Environmental Sciences*.

- Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América, Secção “International Affairs”, Codex Alimentarius, Codex Committee on Pesticide Residues., Disponível em http://www.fsis.usda.gov/wps/portal/fsis/topics/international-affairs/us-codex-alimentarius/committees-and-task-forces/general-subject-committees/codex-committee-on-pesticide-residues/ct_index [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Dikshit, P.C., 2007. *Textbook of Forensic Medicine and Toxicology*, Nova Deli: Pee Pee Publishers.
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária do Ministério da Agricultura, Secção de Produtos Fitofarmacêuticos: Lista de Produtos Com Venda Autorizada., Disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=3666217&generico=3666233&cboui=3666233> [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Ecobichon, D.J., 2001. Pesticide use in developing countries. *Toxicology*, 160, pp.27–33.
- Eddleston, M., Buckley, N.A., et al., 2008. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, 371(9612), pp.597–607.
- Eddleston, M., Juszczak, E., et al., 2008. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*, 371(9612), pp.579–87.
- Eddleston, M., 2000. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*, 93(11), pp.715–731.
- European Food Safety Authority (EFSA), Secção “Panels & Units”: Pesticides, Maximum Residue Levels., Disponível em <http://www.efsa.europa.eu/en/pesticides/mrls.htm> [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Fenik, J., Tankiewicz, M. & Biziuk, M., 2011. Properties and determination of pesticides in fruits and vegetables. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 30(6), pp.814–826.
- Food and Drug Association, Secção “Drugs: Emergency Preparedness: Bioterrorism and Drug Preparedness”., Disponível em <http://www.fda.gov/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismanddrugpreparedness/cm130348.htm> [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Guevara, J.L. de & Pueyo, V.M., 1995. *Toxicología médica: clínica y laboral*, Madrid: Interamericana, McGraw-Hill.
- Gunnell, D. et al., 2007. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC public health*, 7(1), p.357.
- Jeyaratnam, J., 1990. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*, 43(3), pp.139–144.
- King, A.M. & Aaron, C.K., 2015. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of NA*, 33(1), pp.133–151.

- Klaassen, C.D. & Watkins, J.B., 2012. *Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)*, McGraw Hill Brasil.
- Koenig, K.L. et al., 2008. Health care facility-based decontamination of victims exposed to chemical, biological, and radiological materials. *The American journal of emergency medicine*, 26(1), pp.71–80.
- Konickx, L.A., Bingham, K. & Eddleston, M., 2014. Is oxygen required before atropine administration in organophosphorus or carbamate pesticide poisoning? - A cohort study. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 52(5), pp.531–7.
- Legislação da União Europeia (Eur-lex), Law and publications: 31991L0414., Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:31991L0414> [Acedido a 1 de Março, 2015]
- Mandour, R. a, 2013. Environmental risks of insecticides cholinesterase inhibitors. *Toxicology international*, 20(1), pp.30–4.
- Marrs, T., 1993. Organophosphate Poisoning. *Pharmacology & Therapeutics*, 58(1), pp.51–66.
- Pina dos Santos, S., 2002. A Química dos Insecticidas (Parte I). *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, 85, pp.43–48
- Reeves, M. & Schafer, K.S., 2013. Greater Risks, Fewer Rights: U.S. Farmworkers and Pesticides. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 9(1), pp.30–39.
- Rodrigues, R.P., Sá, M.C. & Moura, D., 2007. Internamentos por Intoxicação com Pesticidas em Portugal. , pp.169–173.
- Rotenberg, M. et al., 1995. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clinica Chimica Acta*, 234, pp.11–21.
- Sánchez, R., 1980. Las intoxicaciones subagudas por plaquicidas agrícolas: Estudio de su problemática en el Levante español. *Salud y trabajo, núm. 25*, pp.44–61.
- Sarkar, D. et al., 2013. Spectrum of Acute Pharmaceutical and Chemical Poisoning in Northern Bangladesh. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 2(1), pp.2–5.
- Stoytcheva, M., 2011. *Pesticides In The Modern World - Risks and Benefits*, InTech.
- Sutton, P.M. et al., 2007. Pesticide illness among flight attendants due to aircraft disinsection. *American journal of industrial medicine*, 50(5), pp.345–56.
- Teixeira, H. et al., 2004. Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: Three years analysis. *Forensic Science International*, 143(2-3), pp.199–204.
- Ware, G.W. & Whitacre, D.M., 2004. *The Pesticide Book - Chapter 1*, Meister Publishing Company.

World Health Organization, 2004. The WHO Recommended Classification Of Pesticides By Hazard And Guidelines To Classification 2004. *World Health Organization.*, Disponível em: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_rev_3.pdf. [Acedido a 10 de Março, 2015]

Whorton, M.D. & Obrinsky, D.L., 1983. Persistence of symptoms after mild to moderate acute organophosphate poisoning among 19 farm field workers. *Journal of toxicology and environmental health*, 11(3), pp.347–54.

Xue, S.Z., 1987. Health effects of pesticides: a review of epidemiologic research from the perspective of developing nations. *American journal of industrial medicine*, 12, pp.269–279.