

Intoxicação por compostos organofosforados e síndrome Intermediária

Organophosphate poisoning and Intermediate syndrome

Fernanda Vieira de Sousa¹, Flávia Aparecida Resende¹, Gisele Almeida Watanabe¹, Jaqueline Pereira da Mata¹; Joanna Paula Guimarães Cardoso¹; Leidiane Miranda Sacramento¹; Natália Pereira Gontijo¹, Sara Monteiro de Moraes¹, Renato Camargos Couto²

RESUMO

Os organofosforados e os carbamatos são compostos químicos amplamente utilizados em agropecuária como inseticidas e associam-se a intoxicações casuais ou propositais em animais e seres humanos. Os organofosforados são estruturalmente diferentes dos carbamatos, porém agem de forma similar por impedirem a inativação da acetilcolina. A toxicidade desses produtos decorre, sobretudo, de insuficiência cardiorrespiratória por comprometimento do sistema nervoso autônomo. Dentre as manifestações da intoxicação por organofosforados destaca-se a Síndrome Intermediária, que determina as maiores taxas de morbimortalidade. O tratamento das manifestações da Síndrome Intermediária é principalmente suportivo; entretanto, seu conhecimento é limitado devido à inexistência de trabalhos randomizados de forma adequada. A avaliação clínica inicial é essencial para se estabelecer o diagnóstico e sua gravidade. A estabilização do paciente consiste em corrigir os distúrbios que representam risco iminente de morte e instituir o tratamento específico (suporte vital básico e avançado).

Palavras-chave: Envenenamento; Compostos Organofosforados; Inibidores da Colinesterase; Carbamatos; Síndrome Intermediária.

ABSTRACT

Organophosphates and carbamates are a group of chemical compounds widely used in agriculture as insecticides and they are usually involved in animal and human intoxication. Organophosphates are structurally different from carbamates, but they act in a similar way by blocking the inactivation of acetylcholine. The toxicity of these products generally relates to cardiorespiratory insufficiency by an autonomic nervous system damage. Among manifestations of organophosphate poisoning, there is the Intermediate Syndrome which establishes higher rates of morbidity and mortality. The treatment of Intermediate Syndrome symptoms is mainly supportive, however the database is limited because few studies have been conducted about Organophosphate poisoning. The initial clinical evaluation is essential to establish diagnosis and risk. Patient stabilization can be achieved by managing life threatening disorders and providing specific treatment (basic and advanced life support).

Key words: Poisoning; Organophosphorus Compounds; Cholinesterase Inhibitors; Carbamates.; Intermediate Syndrome.

¹Acadêmicos do 10º período do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.
²Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Instituição:
Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:
Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte/ MG
CEP 30130-100
Email: sarammoraes@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

São usados centenas de compostos organofosforados como inseticidas em diversos locais do mundo.^{1,2} Ocorrem três milhões de intoxicações por pesticidas por ano no mundo, resultando em 22.0000 mortes.³

Os inseticidas organofosforados, assim como os carbamatos, são compostos anticolinesterásicos com variado grau de toxicidade para o ser humano, absorvidos pelas vias oral, respiratória e cutânea.⁴ São amplamente usados como inseticidas, fungicidas e parasiticidas na agricultura desde a II Guerra Mundial.⁵

Os organoclorados eram, até a década de 1950, os compostos mais utilizados como pesticidas. Foram substituídos pelos organofosforados por sua menor persistência ambiental e potencial efeito inseticida, e também pelos carbamatos.⁶

As intoxicações por carbamatos e organofosforados resultam do uso do inseticida na agricultura, em exposição acidental, suicídio e, raramente, homicídio.⁷⁻⁹ As intoxicações mais graves relacionam-se a tentativa de autoextermínio.¹⁰⁻¹² enquanto as moderadas relacionam-se a intoxicação acidental.¹³⁻¹⁵ Essas intoxicações constituem importante problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, devido aos maiores índices de morbimortalidade relativos a essas substâncias.^{16,17} Esses países possuem mais frequência de limitações técnicas para a abordagem dessas intoxicações quanto à dificuldade para: a análise da quantidade e do tipo do agente, a dosagem da atividade da enzima colinesterase (nem sempre disponível na rotina clínica), e a disponibilidade, quando necessária, de centros médicos capazes de implementarem o suporte ventilatório. Os médicos generalistas devem ser capazes de identificar precocemente a intoxicação, que pode ser fatal, a menos que seja corretamente diagnosticada e tratada.¹⁷

Os organofosforados são estruturalmente diferentes dos carbamatos, porém agem de forma similar, por meio de ligação no sítio da enzima colinesterase nas junções sinápticas. Esses compostos impedem a inativação da acetilcolina, permitindo sua ação mais intensa e prolongada nas sinapses colinérgicas.^{18,19}

Os organofosforados são classificados como inibidores irreversíveis da acetilcolinesterase, enquanto os carbamatos são ditos inibidores reversíveis, já que sofrem hidrólise *in vivo* entre 12 e 48 horas.²⁰ O fato de a inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser de mais curta duração é uma das diferenças desses dois grupos de compostos.²¹

Existem três tipos de colinesterase no organismo humano:

1. Acetilcolinesterase (colinesterase verdadeira, específica ou eritrocitária): possui afinidade específica para a acetilcolina. É encontrada no tecido nervoso, na junção neuromuscular e nos eritrócitos. É sintetizada durante a eritropoiese e renovada a cada 60 a 90 dias.
2. Pseudocolinesterase (butirilcolinesterase, colinesterase inespecífica, plásmatica ou sérica): hidrolisa vários ésteres, entre eles a acetilcolina. Localiza-se, principalmente, no plasma, fígado e intestinos. Sua síntese ocorre no hepatócito, e sua renovação se dá em 7 a 60 dias. Está presente no sistema nervoso central (SNC) em células gliais, mas não em neurônios. A inibição da colinesterase se dá por meio da ligação do composto com o centro esterásico da enzima, diferindo apenas o tipo de ligação (fosforilação em organofosforado ou carbamilação em carbamatos). A taxa de regeneração da colinesterase varia de acordo com o composto. A enzima não mais se regenera se for produzida a forma fosforilada muito estável, fenômeno denominado de “envelhecimento”. Esse fato é importante na terapêutica, pois dele depende a utilização ou não de oximas, já que essas são reativadoras da enzima. No Brasil, a pralidoxima, uma das oximas, está disponível sob o nome comercial de Contrathion (N-metil-*alfa*-piridilaldoxima). Essas substâncias tem a propriedade de reativar a acetilcolinesterase. A efetividade das oximas é diretamente proporcional à precocidade de sua administração, e inversamente proporcional à sua taxa de envelhecimento.
3. Esterase neuropática alvo (esterase neurotóxica): é encontrada principalmente no tecido nervoso, cuja fosforilação parece estar intimamente relacionada à ação neurotóxica tardia de alguns organofosforados nos nervos periféricos, que é independente da inibição da colinesterase. A esterase neuropática alvo pode ser também encontrada em linfócitos periféricos humanos (ainda não estabelecidos como indicadores biológicos de efeito), no fígado, em plaquetas, entre outros tecidos.

A acetilcolina é o mediador químico necessário para a transmissão dos impulsos nervosos nas fibras pré e pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, nas fibras parassimpáticas pós-ganglionares (órgãos efetores) e em algumas

fibras simpáticas pós-ganglionares (glândulas). É também o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e de algumas sinapses interneurais do SNC.^{19,22}

A intoxicação por organofosforados pode ser caracterizada por três síndromes bem definidas:^{23,24}

1. Crise colinérgica aguda, geralmente acompanhada por paralisia tipo I. Inicia-se logo após a absorção do organofosforado pelo organismo e caracteriza-se por sintomatologia em que se observa hiperestimulação dos receptores de acetilcolina causada pelo acúmulo desse neurotransmissor nas fendas sinápticas. A sintomatologia depende de que tipo de receptor é estimulado, isto é: muscarínicos (náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, miose, sialorreia, lacrimejamento, broncorreia, bradicardia, hipotensão), nicotínicos (fasciculação, redução dos reflexos tendinosos, fraqueza muscular generalizada, paralisia, tremores) e cerebrais (confusão, depressão dos centros respiratório e cardiovascular, convulsões, coma).
2. Síndrome Intermediária (paralisia tipo II), que ocorre em 20 a 50 % das intoxicações com organofosforados, cerca de 24 a 96 horas após a crise colinérgica aguda, e caracteriza-se por diminuição da força da musculatura proximal, principalmente da cintura escapular, em geral associada a falência ventilatória.^{24,30} Nessa fase, não há correlação da sintomatologia com a atividade da colinesterase.²⁵
3. Polineuropatia tardia, neuropatia sensitivomotora, que se manifesta de modo ascendente nas extremidades de membros superiores e inferiores (tipo luvas e botas), cerca de uma a três semanas após a exposição a alguns organofosforados (mipafós, leptofós, metamidofós, merfós, triclorvon, clorpirifós e acefato). O paciente apresenta, inicialmente, formigamento e queimação dos dedos que progride para todo o membro superior, seguido por fraqueza e ataxia. A sensibilidade cutânea é pouco afetada. Os casos mais graves podem progredir para paralisia completa, dificuldade ventilatória e morte. Sua patologia é tipicamente de uma axoniotopia distal com degeneração nervosa proximal progressiva e está relacionada à inibição da enzima esterase neuropática alvo, anteriormente conhecida como “esterase neurotóxica” (CCIn). A recuperação pode ser lenta (semanas a meses) e incompleta.^{24,25}

O critério diagnóstico mais adequado da intoxicação por carbamatos e organofosforados é a história

de exposição ou ingestão associada a manifestações clínicas, diminuição da colinesterase e resposta ao tratamento.⁷ A redução de 50% ou mais da atividade da acetilcolinesterase ou da pseudocolinesterase é suficiente para provocar sinais e sintomas.²⁶ Em países desenvolvidos, é possível chegar ao diagnóstico pela identificação e dosagem do composto;¹⁷ entretanto, em países em desenvolvimento, até a dosagem da colinesterase pode ser de difícil obtenção.

Nos casos agudos, quando não se sabe se houve contato com o tóxico, a presença de miose associada a bradicardia e a sialorreia constitui indício de suspeita de intoxicação por inseticidas carbamatos ou organofosforados.⁷ O tratamento não deve ser retardado, mesmo que se disponha da análise do tóxico e de enzimas para a confirmação laboratorial. A dosagem da colinesterase é útil para a confirmação do diagnóstico, para a avaliação do prognóstico e para possíveis implicações legais.²⁷

A pseudocolinesterase é bom indicador de exposição, enquanto a acetilcolinesterase guarda maior relação com a sintomatologia, sendo melhor para estimar o prognóstico e gravidade da intoxicação.

O diagnóstico diferencial inclui a Síndrome de Guillain-Barré e, na suspeita de polineuropatia tardia, as polineuropatias em geral.²⁸ A dosagem da atividade da colinesterase, sem dúvida, é útil no diagnóstico diferencial, mas deve ser vista com critério, pois alterações clínicas (como lesão hepática, insuficiência cardíaca congestiva e carcinoma metastático) podem diminuí-la.

SÍNDROME INTERMEDIÁRIA _____

Dentre as manifestações da intoxicação por organofosforados, a Síndrome Intermediária (SI) é a que determina maiores taxas de morbimortalidade associadas, principalmente com a falência respiratória, de maneira que é considerada problema médico relevante e dispendioso para países em desenvolvimento.^{24,29}

Wadia²⁴ observou, após estudo de 200 casos de intoxicação por organofosforados, que os pacientes apresentavam padrões de paralisia distintos, e propôs a classificação de paralisias: tipo I, para aquelas presentes na admissão ou que se manifestavam nas primeiras horas de internação; e tipo II, para as que apareciam tardiamente, em geral após o tratamento com atropina.

Senanayake e Karalliedde²⁴, em 1987, relataram casos de fraqueza muscular proximal e falência respiratória tardias em pacientes conscientes com história de exposição a agentes organofosforados. Essa expressão clínica foi denominada por eles de “Síndrome Intermediária” (SI), porque as manifestações apareciam entre o final dos sintomas da crise de intoxicação aguda e o início da polineuropatia.²⁴

A fisiopatologia dessa SI, apesar de sua alta incidência, permanece obscura. Wadia²⁴ aventou, inicialmente, que decorria da estimulação de receptores nicotínicos, tendo em vista que a atropina melhora os sinais muscarínicos. A SI seria, portanto, manifestação puramente nicotínica. Já foram propostos outros mecanismos fisiopatológicos, incluindo a diferença na suscetibilidade dos receptores colinérgicos, necrose muscular, inibição prolongada da acetilcolinesterase, terapia inadequada com oximas e estresse oxidativo.^{24,29}

Alguns aspectos da SI continuam mal definidos, como sua etiologia, incidência e fatores de risco. A SI ocorre, em geral, em pacientes com inibição grave e prolongada da acetilcolinesterase, embora nem todos a desenvolvam.^{30,32} São considerados fatores de risco a diminuição do metabolismo do organofosforado devido à toxicocinética do inseticida, as alterações na função de órgãos, a gravidade da intoxicação, a elevação das enzimas musculares e a terapia inadequada com oximas.^{4,33,24} Associa-se também a organofosforados específicos como fention, dimetoato e monocrotofos, todos compostos dimethoxy.^{23,25,29}

As manifestações mais frequentes são a dificuldade para realizar a abdução do ombro e a flexão do quadril, devido a graus variados de fraqueza na musculatura proximal dos membros, além de fraqueza dos músculos flexores do pescoço.^{24,29} Constituem também sinais importantes a falência respiratória, a fraqueza de músculos inervados por raízes motoras de nervos cranianos e a diminuição de reflexos profundos. As principais manifestações de acometimento de nervos motores cranianos são paresia facial e ptose palpebral e, menos frequentemente, a oftalmoparesia externa, a disfagia e a diminuição dos reflexos profundos.²⁹ A SI não apresenta comprometimento sensorial.²⁴

É frequente o relato de manifestações atípicas, especialmente de persistência ou reaparecimento de sintomas da crise colinérgica aguda.^{24,29} De Bleeker *et al.*³⁴ identificaram as seguintes manifestações da crise aguda: lacrimejamento, broncorreia, sialorreia, diarreia, bradicardia e fasciculações, sobrepostas

às manifestações da SI. Essas manifestações, entretanto, são motivo de controvérsia se realmente compõem parte da SI.³⁴ John³³ propõe que as paralisias dos tipos I e II constituam um *continuum*, de maneira que os pacientes que desenvolvem crise colinérgica grave com paralisia tipo I e fasciculações tendem a provocar fraqueza muscular persistente caracterizada como SI ou paralisia do tipo II.

A SI não foi descrita em intoxicações por carbamatos em seres humanos, mas apenas, experimentalmente, em ratos.³⁵

A recuperação da SI é completada em 5 a 18 dias com a instituição de terapia apropriada, que, usualmente, inclui suporte ventilatório. A regressão das manifestações neurológicas, segundo Senanayake and Karalliedde²⁴ segue uma sequência distinta, inicialmente com recuperação da força nos músculos inervados por nervos cranianos, seguida da musculatura respiratória, músculos proximais dos membros e flexores do pescoço.

Nos países em desenvolvimento, os Centros de Saúde estão muito distantes da casa dos pacientes, o que impõe impacto negativo sobre o prognóstico da abordagem da SI. Muitos pacientes que apresentam falência ventilatória em seu domicílio após a alta hospitalar não tem como chegar ao Pronto Atendimento em tempo adequado para serem intubados e ventilados, o que contribui decididamente para que não sobrevivam. A maioria das mortes por intoxicação por organofosforados decorre de falência ventilatória que pode ocorrer na crise colinérgica aguda (relacionada a depressão central da ventilação, fraqueza dos músculos da parede torácica e/ou efeitos pulmonares diretos, como broncoespasmo e broncorreia) ou mais tardiamente na SI. A taxa de sobrevivência à admissão parece relacionar-se com a velocidade de ação do tóxico e do solvente usado na formulação. A queda na escala de coma de Glasgow no período pré-hospitalar associa-se ao aumento no risco de pneumonia por aspiração, que, assim como na Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, também pode provocar o óbito.^{33,36}

O tratamento das manifestações da SI é, principalmente, suportivo.²⁴ A gravidade da SI associa-se, geralmente, a grave intoxicação por organofosforados e persistente inibição da acetilcolinesterase, o que torna de grande benefício a descontaminação gástrica rápida e agressiva, seguida de terapia específica com atropina e oximas, e o suporte ventilatório.²⁴

O tempo de hospitalização, a taxa de óbitos e o índice de complicações são menores quanto menor

for o período entre a exposição ao organofosforado e o início do tratamento especializado, a rapidez da instituição de lavagem intestinal e o início da administração de atropina e pralidoxime. O desenvolvimento de SI varia entre 4,6 e 7,5% quando a abordagem terapêutica pré-hospitalar à ingestão do organofosforado é precoce e sistematizada ou tardia, respectivamente.³⁷

O tratamento das intoxicações agudas pode ser dividido em medidas gerais, medidas específicas e outros procedimentos. As medidas gerais visam a manter a permeabilidade das vias aéreas; administrar oxigênio, caso necessário; promover hidratação venosa adequada; instituir a lavagem corporal exaustiva, em casos de contaminação dérmica; e esvaziamento gástrico. As medidas específicas são o uso da atropina e da pralidoxima.^{33,39} A frequência de casos fatais é muito variável, com relatos desde 1,8 até 40%.³⁹

O envenenamento agudo por organofosforado constitui-se em emergência médica. O tratamento deve assegurar que as vias aéreas estejam livres, com ventilação e circulação adequadas. A oxigenioterapia deve ser feita rapidamente. Na ausência de disponibilidade de oxigênio, a atropina deveria ser administrada rapidamente para reduzir a quantidade de secreções e melhorar a função ventilatória. O paciente deve ser colocado em posição lateral esquerda, com o pescoço estendido, com atenção para a hidratação e o controle da glicemia.³⁹

A atropina é o único agente antagonista muscarínico usado que não reverte os efeitos nicotínicos. O objetivo da terapia precoce é reverter os efeitos colinérgicos e melhorar as funções cardíaca e ventilatória.³⁹ A dose de atropina é de 1 a 2 mg/dose, de 10/10 ou 15/15 minutos. Pode ser usada, após a estabilização do paciente, a infusão contínua de 20 a 25 mg/kg/h em crianças, e 1,0 mg/h em adultos. Esse procedimento deve ser feito com cautela, uma vez que a dose deve ser reajustada de acordo com a melhora clínica do paciente. A atropinização não está contraindicada diante de taquicardia e de hipertensão arterial sistêmica. O espaçamento das doses de atropina (30/30 min; 60/60 min; 2/2 h) depende da reversão das manifestações de intoxicação atropínica (boca seca, rubor facial, taquicardia, midríase, agitação psicomotora, alucinação). Sua suspensão deve ser feita diante da ausência de manifestações clínicas após a o espaçamento de pelo menos duas horas de sua dose. A monitorização e o espaçamento das doses devem ser graduais, de pelo menos duas horas, e com cautela, uma vez que é possível haver efeito

rebote e reaparecerem as manifestações da intoxicação. A observação deve ser feita em terapia intensiva pelo menos por 72 horas sem manifestações clínicas e sob motorização cardíaca.³⁸

A oxima age na reativação enzimática da acetilcolinesterase inibida pelo organofosforado.²⁷ A pralidoxima é a oxima disponível no Brasil.²⁵ Deve ser administrada na dose de 2 g (ou obidoxima 250 mg) IV durante 20-30 minutos, em outra via de infusão, e a seguir 0,5-1 g/h (ou obidoxima 30 mg/h) em NaCl 0,9%.³⁹ A obidoxime parece diminuir significativamente a incidência de falência ventilatória, o período de hospitalização e a mortalidade,²⁴ comparativamente com a pralidoxima

Os pacientes intoxicados com organofosforados frequentemente desenvolvem *delirium*. A causa é complexa, com contribuição do pesticida, da toxicidade da atropina, da hipóxia, da ingestão de álcool com o veneno e de complicações médicas. A principal preocupação é a de prevenir e tratar as causas subjacentes. Os pacientes muito agitados beneficiam-se da administração de diazepam.³⁸

Alguns tratamentos alternativos foram testados para evitar ou amenizar os sinais e sintomas da intoxicação por organofosforados. O uso de magnésio é controverso. Sabe-se que na intoxicação por organofosforados ocorre acúmulo de acetilcolinesterase na junção neuromuscular e que o magnésio reduz a liberação de acetilcolina; entretanto, não há melhora clínica na intoxicação por organofosforados, pela administração de sulfato de magnésio.⁴¹ O uso de plasma fresco congelado em conjunto com a terapia convencional pode aumentar os níveis de pseudocolinesterase e prevenir o aparecimento da SI.⁴²

O esquema para tratamento inicial das intoxicações por organofosforados pode ser constituído por Eddleston, *et al.*⁴⁰

1. examinar as vias aéreas, ventilação e circulação. Colocar o paciente em posição lateral esquerda, preferencialmente em Trendelenburg, para reduzir o risco de aspiração do conteúdo gástrico. Administrar oxigênio, se disponível. Intubar o paciente se a via aérea ou a ventilação estiver comprometida;
2. obter acesso intravenoso e administrar: 1 a 3 mg de atropina em *bolus*, dependendo da gravidade. Infundir NaCl 0,9% para manter a pressão arterial sistólica acima de 80 mm Hg, e o débito urinário acima de 0,5 mL/kg/h;

3. registrar frequência de pulso, pressão arterial sistêmica, tamanho da pupila, presença de suor e ausculta pulmonar no momento da primeira dose de atropina. Administrar pralidoxima 2 g (ou obidoxima 250 mg) IV durante 20-30 minutos, em uma segunda via venosa, e, a seguir, infundir 0,5-1 g/h de pralidoxima (ou obidoxima 30 mg/h) em NaCl 0,9%;
4. cinco minutos após a administração de atropina, aferir o pulso arterial, a pressão arterial sistêmica, o tamanho das pupilas, a presença de suor e a ausculta pulmonar. Administrar o dobro da dose inicial de atropina na ausência de melhora clínica;
5. examinar o paciente a cada cinco minutos, dando o dobro da dose anterior, se a resposta continuar ausente. Podem ser usadas doses similares ou menores. Administrar atropina em *bolus* até que seja observada frequência cardíaca acima de 80 bpm, pressão arterial sistêmica sistólica acima de 80 mmHg e a ausculta do tórax tornar-se normal (atropina não elimina áreas focais de aspiração). O suor diminui na maioria dos casos. A taquicardia não é contraindicação para atropinização, já que pode ser causada por muitos fatores. A pupila, em geral, dilata; entretanto, não representa sinal útil para iniciar a atropinização, porque existe atraso depois do efeito máximo. A midríase constituiu-se em indicador de toxicidade por atropina;
6. o julgamento clínico é necessário sobre doses adicionais de atropina se a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica estão pouco abaixo do alvo, mas a ausculta torácica está normal. A dose adicional de atropina, nesse momento, pode ser desnecessária. Podem ser usados os vasopressores diante da hipotensão grave. O valor dos vasopressores em substituição das doses mais altas de atropina ainda não está definido;
7. inicia-se a infusão de atropina assim que o paciente estabilizar. A dose a ser administrada situa-se entre 20 a 30% da dose total necessária para estabilizar o paciente a cada hora. Deve-se avaliar se a quantidade de atropina administrada é muita ou pouca. Os efeitos colinérgicos aparecerão novamente após algum tempo quando é administrada pouca atropina. O paciente ficará agitado e com febre se muita atropina é dada e apresentará ausência de ruídos hidroaéreos e retenção urinária, o que indica a suspensão imediata da infusão de atropina. Espera-se de 30 a 60 minutos para a estabilização desses efeitos antes de se iniciar nova infusão de atropina a uma baixa dose;
8. continua-se a infusão de oxima até que a atropina não seja necessária por 12-24 horas e o paciente tenha sido extubado.

DISCUSSÃO

A SI representa um dos principais fatores de morbidade na intoxicação por organofosforados, podendo provocar a morte por falência ventilatória. O desconhecimento dos reais mecanismos fisiopatológicos pelos quais ela é causada dificulta o desenvolvimento de métodos preventivos e de medidas terapêuticas mais eficazes. Considerando o possível envolvimento da junção neuromuscular na fisiopatologia da SI, Jayawardane e colaboradores tentaram correlacionar padrões de alterações e a sua progressão em teste eletrofisiológico.²⁹ O estudo prospectivo tipo coorte realizado entre 2005 e 2006 na Província Central do Sri Lanka com 78 pacientes apresentando intoxicação por organofosforados revelou uma seqüência de alterações eletrofisiológicas correlacionadas com a progressão da gravidade clínica da SI. O teste utilizado foi o Teste de Estimulação Repetitiva (TER), um teste eletrofisiológico muito simples, através do qual são realizados estímulos repetitivos em um músculo e registrados o potencial de ação muscular. Demonstrou-se que a SI é formada por espectro de desordens que vão desde algumas alterações eletrofisiológicas sem manifestação de sintomas, até fraqueza muscular grave com deterioração eletrofisiológica significativa e risco para falência ventilatória. As desordens na SI associam-se com alterações progressivas no padrão do TER distintas das alterações que ocorrem na Crise Aguda Colinérgica, entretanto, a causa subjacente ou a fisiopatologia da doença não foram definidas. Por sua simplicidade, os autores sugerem que o TER pode ser usado no manejo clínico de pacientes com intoxicação por organofosforados, principalmente, se puderem fornecer sinais de alerta da evolução clínica para a falência ventilatória.³⁴

Esses achados ainda precisam ser validados, particularmente, porque a maioria dos pacientes incluídos no estudo foi exposta a um tipo específico de organofosforado (Clorpirifós). Os resultados desse mesmo estudo ainda apontam que a dose administrada de oximas é de menos impacto sobre o desenvolvimento da SI.³⁴ Outros estudos de monitorização eletrofisiológica, entretanto, são necessários para estimar os efeitos da pralidoxima na junção neuromuscular e sua correlação com o desenvolvimento da SI.²⁹

Jayawardaneé questiona o conceito de que a SI ocorre em momento totalmente distinto da crise colinérgica aguda. A descrição da SI como entidade isolada, clínica e temporalmente, é revestida de controvérsia desde que foi proposta inicialmente na década de 1980. Eddleston *et al.*³⁴, em estudo incluindo 376 pacientes expostos a agentes organofosforados, observaram dois padrões de falência ventilatória: um precoce, que se manifestava no momento ou logo após a admissão hospitalar do paciente, quando estava inconsciente e as manifestações colinérgicas eram marcantes; e outro tardio, até cinco dias após a admissão, quando o paciente estava consciente e com poucas manifestações colinérgicas. Apesar de esses dois padrões se assemelharem com as duas síndromes clássicas associadas à intoxicação por organofosforados, muitos pacientes não eram incluídos em nenhuma delas. Alguns que inicialmente estavam inconscientes e necessitavam de intubação, ao recobrem a consciência, não puderam ser extubados. Outros estudos citam casos de pacientes que ainda apresentavam sintomas colinérgicos agudos quando tiveram o diagnóstico de SI, e outros que tiveram recaídas com manifestações muscarínicas após o diagnóstico.^{29,43}

Eddleston *et al.*³⁴ defendem que não é possível dividir a falência ventilatória em duas síndromes distintas, mas sim que há vários padrões que se sobrepõem, e esses seriam devidos a dois mecanismos subjacentes: um mais precoce, que mescla mecanismos de falência ventilatória central e periférica, e outro mais tardio, que se relaciona apenas a manifestações de falência ventilatória periférica.

Apesar de os avanços no entendimento da fisiopatologia serem insuficientes para o entendimento da doença, pode ser aumentada em muito a sobrevivência dos pacientes aplicando-se os princípios básicos da medicina de urgência e do tratamento das intoxicações exógenas, que são: proteção de vias aéreas, suporte aos sistemas respiratório e circulatório, retirada de tóxico ainda não absorvido e antagonismo aos efeitos do agente tóxico com fármacos adequados

Mais do que conhecimento fisiopatológico, é necessário garantir acesso, capacitação e infraestrutura de atendimento.

REFERÊNCIAS

1. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med.* 1994; 154:1433-41.
2. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris.* 1998; 92: 375-8.
3. World Health Organization. Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture. Geneva; 1990.
4. Mendes R. Patologia do Trabalho. 1st ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995.
5. Donald J. Toxic effects of pesticides. In: Casarett LJ, Klaassen CD, Doull J, editors. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 763-810.
6. Gallo M, Lawrik N. Organic Phosphorus Pesticides. In: Hayes WJ, Laws ER, editors. Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego: Academic Press; 1991. p. 917-1124.
7. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med.* 1971; 50:475-92.
8. Midtling J, Barnet P, Coye M, Velasco AR, Romero P, Clements CL, et al. Clinical Management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med.* 1985; 142:514-8.
9. Hodgson M, Parkinson D. Diagnosis of organophosphate intoxication [letter]. *N Engl J Med.* 1985: 313-29.
10. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q J Med.* 2002; 95:275-83.
11. Johnson MK, Jacobson D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJW, Ligtstein DA, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med.* 2000; 12:22-37.
12. Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett.* 1999; 107:233-9.
13. Amr MM. Pesticide monitoring and its health problems in Egypt, a Third World country. *Toxicol Lett.* 1999; 107:1-13.
14. Brown SK, Ames RG, Mengle DC. Occupational illness from cholinesterase-inhibiting pesticides among agricultural applicators in California, 1982-1985. *Arch Environ Health.* 1989; 44:34-9.
15. Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicol Lett.* 2002; 134:97-103.
16. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli Ibrahim, Avsarogullari L, Ozkan S, et al. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med.* 2007 Jul; 46(13):965-9.
17. Saadeh AM, Alaly MK, Farsakh NA, Ghani MA. Clinical and socio-demographic future of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of adult patients in North Jordan. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996; 34:45-51.

18. Schvartsman S. Inseticidas e Produtos Usados Preponderantemente como Inseticidas. In: Schvartsman S, editors. *Intoxicações Agudas*. 4th ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p.269-79.
19. Moraes GF. Intoxicação Exógena por Chumbinho (Aldicarb): Abordagem Clínica, Laboratorial e Terapêutica. *Rev Bras Toxicol*. 1995; 8(1):297.
20. Midio AF, Silva ES. *Inseticidas-Acaricidas – Organofosforados e Carbamatos*. São Paulo: Roca Ltda; 1995.
21. Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A. Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol*. 2009 Mar; 47(3):193-205.
22. Ford M. Insecticides and Pesticides. In Viccellio P, editor. *Handbook of Medical Toxicology*. 1st ed. USA: Little, Brown and Company; 1993. p.303-14.
23. Gallo M, Lawryk N. Organic Phosphorus Pesticides. In: Hayes WJ, Laws ER, editors. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego: Academic Press; 1991. p.917-1124.
24. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med*. 1987; 316(13):761-3.
25. Yang CC, Deng JF. Intermediate Syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc*. 2007 Nov; 70(11):467-72.
26. Marques RB. Estudo do perfil epidemiológico e avaliação do tratamento proposto aos pacientes com intoxicação aguda por inseticida organofosforado, atendidos no Centro de assistência toxicológica do Ceará (CEATOX), no período de fevereiro a julho de 2004 [tese]. Fortaleza: CEATOX; 2005.
27. Rosati JLR, Dutra AAM, Moraes ACL, Ferreira MCL, Rocha LFR. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. *JBM*. 1995; 69(3):73-96.
28. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(6):803-16.
29. Rosati JLR, Dutra AAM, Moraes ACL, Ferreira MCL, Rocha LFR. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. *JBM*. 1995; 69(3):73-96.
30. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. Following Acute Organophosphate Poisoning: a Prospective Cohort Study from Sri Lanka. *Plos Med*. 2008; 5(7):1143-53.
31. Venkatesh S, Kavitha ML, Zachariah A, Oommen A. Progression of Type I to Type II paralysis in acute organophosphorous poisoning: Is oxidative stress significant? *Arch Toxicol*. 2006; 80:354–61.
32. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol-Clin Toxicol*. 1992; 30:321–9.
33. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle Injury in Organophosphorous Poisoning and its role in the Development of Intermediate Syndrome. *Neurotoxicol*. 2003; 24:43–53.
34. Eddleston M, Mohamed F, Davies J, Eyer P, Worek F, Sheriff MHR, et al. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *Q J Med*. 2006; 99:513–22.
35. Aaron CK. Organophosphate poisoning-induced Intermediate Syndrome: can electrophysiological changes help predict outcome? *PLoS Med*. 2008; 5(7):1017-8.
36. Oliveira RDR, Menezes JB. Intoxicações exógenas em Clínica Médica. Abstract of Simpósio de Urgências e Emergências dermatológicas e toxicológicas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003; 36:472-9.
37. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*. 2008 Apr; 66(4):146-8.
38. Wang WZ, Li YQ, Zhang JZ, Wang L, Ma GY, Cao SQ. Effect of the pre-hospital systematic treatment on prognosis patients of with severe acute organophosphorus pesticide poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2005 Oct; 23(5):371-3.
39. Caldas LQA. *Manual sobre Intoxicações Exógenas Agudas por Carbamatos, Organofosforados, Compostos Biperidílicos e Piretróides*. 2nd ed. São Paulo: OM Publicações; 2000. p 21-5.
40. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008; 371:597-607.
41. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:2136–41.
42. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 107:140–8.
43. Guven M, Sungur M, Eser B, Sary I, Altuntas F. The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42:617–23.
44. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med*. 1993; 21:1706–11.