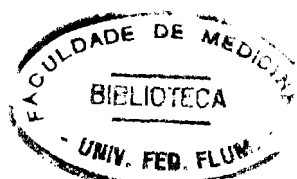


LIA FERREIRA SOARES

ASPECTOS GERAIS DA INTOXICAÇÃO AGUDA POR
INSETICIDAS CARBAMATOS.



Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Medicina do Trabalho da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para a obtenção do Título de Especialista em Medicina do Trabalho.

Orientador: Ana Claudia Lopes de Moraes

M
615.9
3676
1998

Niterói
1998

DEDICATÓRIA

Dedico esta monografia a Ricardo Luiz Pinto Pinheiro de Faria, meu companheiro e amigo, que muito colaborou para a realização desta monografia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, pela minha formação e pelo carinho ao longo de toda a minha vida.

Agradeço à minha amiga Ana Claudia Lopes de Moraes, pelo apoio e incentivo na elaboração desta monografia.

Agradeço ao Mestre José Paravidino de Macedo Soares pelos ensinamentos e incentivo profissional.

SUMÁRIO

RESUMO	05
1 - INTRODUÇÃO	06
2 - TOXICOCINÉTICA.....	08
3 - TOXICODINÂMICA.....	13
4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
A- Cardiovasculares	19
B- Respiratórias	20
C- Neurológicas	21
D- Hematológicas	23
E- Gastrointestinais	24
F- Dermatológicas	25
G- Aparelho genito-Urinário	25
5 - DIAGNÓSTICO	27
6 - TRATAMENTO	29
7 - CONCLUSÕES	34
BIBLIOGRAFIA	35

RESUMO

Devido à disseminação do uso de inseticidas no mundo moderno, pode observar-se uma grande ocorrência de intoxicações humanas, quer intoxicações agudas (ingestão acidental em crianças e suicídio em adultos, principalmente), quer intoxicações crônicas ocupacionais. Dentre os inseticidas mais importantes na toxicologia de urgência, encontram-se os compostos inibidores da colinesterase, os carbamatos e organofosforados. Tais produtos tem uma alta toxicidade, sendo bem absorvidos por todas as vias. São responsáveis por um grande número de intoxicações, muitas destas fatais. O presente trabalho propõe-se a fazer uma revisão clínico-laboratorial e terapêutica a respeito do tema.

1 – INTRODUÇÃO

Os inseticidas carbamatos são compostos anticolinesterásicos com variado grau de toxicidade para o ser humano. Essas substâncias vêm sendo utilizadas como inseticidas, fungicidas e parasiticidas, na agricultura desde a 2ª Guerra Mundial. Os trabalhadores expostos acidentalmente são os manipuladores destas substâncias nos ambientes de trabalho, seja por desinformação ou uso inadequado dos defensivos agrícolas em seus respectivos equipamentos de proteção. Outras possibilidades de intoxicação se dão por falta de higiene, por contaminação direta de alimentos e por ingestão proposital, ou como tentativa de suicídio. Os hospitais de grande porte do Rio de Janeiro freqüentemente recebem pacientes intoxicados por carbamatos e organofosforados, principalmente adultos com tentativas de suicídio e crianças com ingestão acidental.

Sabe-se que no Rio de Janeiro a ocorrência destas intoxicações é uma constante, não só pelas intoxicações ocupacionais, mas como pela utilização ilegal do carbamato aldicarb como raticida. Tal produto é largamente vendido pelo comércio informal do Grande Rio, com o nome

de "Chumbinho", acarretando inúmeras intoxicações agudas. Estas intoxicações em geral são ingestões acidentais em crianças e tentativas de suicídio em adultos.

Então, dada a importância epidemiológica destas intoxicações no Rio de Janeiro, optou-se por fazer uma revisão de literatura sobre o tema.

Para tanto, partiu-se de uma pesquisa na base de dados Medline, onde foram levantados os periódicos pertinentes, além da base de dados em Toxicologia, o POISINDEX, principal referência para o trabalho. Ainda, foram pesquisados trabalhos epidemiológicos recentemente apresentados pelo Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Antônio Pedro, da Universidade Federal Fluminense, onde se pode obter informações sobre a ocorrência e manejo destas intoxicações no Rio de Janeiro. A partir daí, elaborou-se este documento, centralizando-se em aspectos das intoxicações agudas por carbamatos, tais como aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos.

2 - TOXICOCINÉTICA

Os carbamatos são derivados do ácido carbâmico (monoamida do ácido carbâmico). Exemplos: carbaril (Sevin), propoxur (Baygon), aldicarb (Temik), carbofuran (Furadan), dimetilam e metomil. Atuam como inseticidas. Podem ser absorvidos por via oral, respiratória e dérmica. São utilizados como agrotóxicos ou produtos fitossanitários, e alguns, de toxicidade mais baixa, são também empregados em formulações de inseticidas para uso doméstico (Poisindex, 1997).

Estruturalmente, são diferentes dos organofosforados, funcionando porém de forma similar, fazendo uma ligação no sítio da enzima colinesterase, nas junções sinápticas. Contudo, há diferenças no mecanismo de ação, que levam, a diferenças entre estes dois grupos de compostos, freqüentemente atribuída ao fato da inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser de mais curta duração (Vandekar, 1971).

Segundo Larini, a toxicocinética destas substâncias pode ser resumida como se segue:

Absorção e Distribuição

Os inseticidas organofosforados (OF) e carbamatos são absorvidos pelo organismo, pelas vias oral, respiratória e cutânea (Jeyaratnam & Maroni, 1994) . A absorção por via oral ocorre nas intoxicações agudas acidentais, nas tentativas de suicídio e intoxicações por contaminação alimentar e ocupacional (em trabalhadores que fumam durante o trabalho), sendo portanto, a principal via implicada nos casos atendidos nos serviços de emergência. A via dérmica contudo, é a via mais comum de intoxicações ocupacionais, seguido da via respiratória.

Após absorvidos, os OF e seus produtos de biotransformação são rapidamente distribuídos por todos os tecidos. Os compostos mais lipofílicos podem alcançar concentrações significativas no tecido nervoso, e/ou outros tecidos ricos em lipídios. A maioria dos carbamatos entretanto, geralmente não causa sintomatologia exuberante a nível de SNC; e quando estes estão presentes, são considerados como sinais de gravidade.

Biotransformação

Organofosforados

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

As principais reações de biotransformação dos OF compreendem:

1 - OXIDAÇÕES BIOQUÍMICAS

1.1 - Dessulfuração

Constitui uma das principais vias de biotransformação dos OF. A transformação da ligação P=S em P=O, com a formação da forma "OXON" do inseticida, que resulta sempre num aumento acentuado da toxicidade do inseticida, como ocorre com o parathion → paraoxon, e malathion → malaoxon.

1.2 - Oxidação do grupo tioéter

Esta via também resulta na formação de compostos mais ativos, porém em menor grau.

1.3 - Oxidação dos substituintes alifáticos

Também leva a um aumento da toxicidade, como no caso do Diazinon.

1.4 - O - desalquilação

2 - CLIVAGEM HIDROLÍTICA

3 - REDUÇÃO

Então, os compostos OF após a biotransformação podem ser ativados (pela oxidação do grupo P=S → P=O, entre outros, ou inativados (Jeyaratnam & Maroni, 1994). A inativação dos OF no organismo pode ocorrer por modificações bioquímicas da sua estrutura ou pela ligação a certos sítios no organismo que não tem significado do ponto de vista toxicológico.

Carbamatos

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

1 - Hidrólise

2 - Hidroxilação do grupamento metil ligado ao nitrogênio, com formação de compostos com menor toxicidade.

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

4 - N - DESMETILAÇÃO

Esta via é considerada de importância secundária na biotransformação dos inseticidas carbamatos.

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

Eliminação

Organofosforados e Carbamatos

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

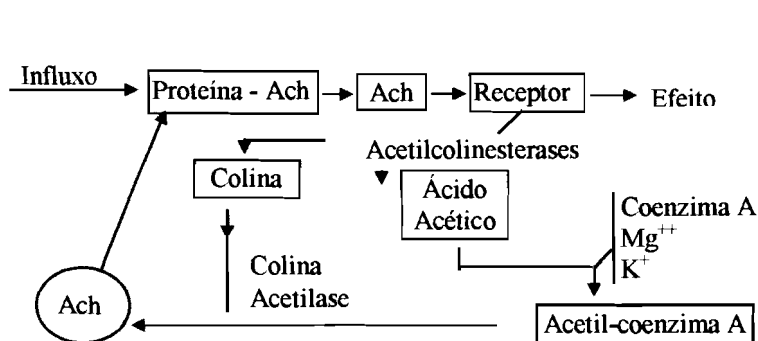
sintomatologia (no caso do Aldicarb, cerca de 30% é excretado conjugado pela bile).

3 - TOXICODINÂMICA

Os compostos OF e carbamatos são inibidores da colinesterase, impedindo a inativação da acetilcolina, permitindo assim, sua ação mais intensa e prolongada nas sinapses colinérgicas.

A Aceticolina é sintetizada no neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina. É inativada por hidrólise sob ação da acetilcolinesterase, com formação de colina e ácido acético, para formação da acetilcoenzima (Schvartsman, 1991). Figura 1.

Figura 1 - Síntese e Hidrólise da Acetilcolina



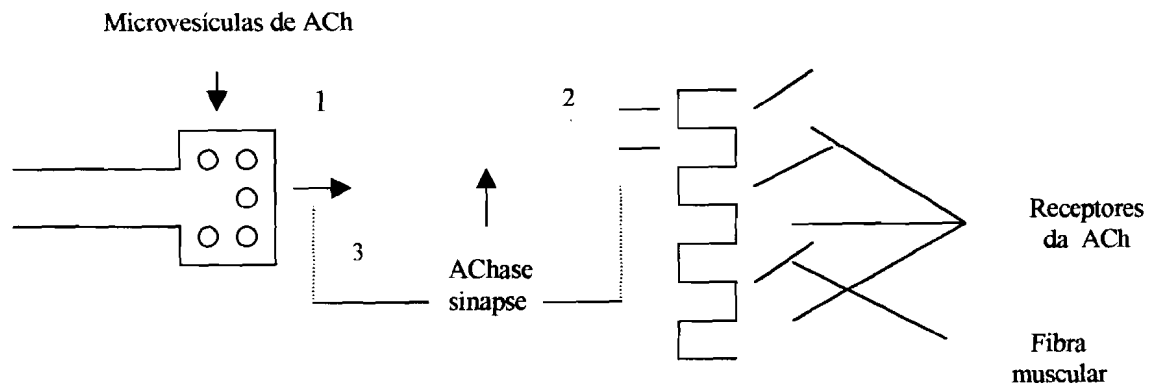
- 1- Liberação da acetilcolina na fenda sináptica
- 2- Ligação de acetilcolina com receptores pós-sinápticos
- 3- Ação hidrolítica da acetilcolinesterase (AChase) na acetilcolina liberada.

Fonte: Schwartsman, Intoxicações Agudas, 1991.

A acetilcolina é o mediador químico necessário para transmissão do impulso nervoso em todas as fibras pré ganglionares do S.N.A., todas as fibras parassimpáticas pós-ganglionares e algumas fibras simpáticas pós-ganglionares. Ainda é o transmissor neuro-humoral do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e algumas sinapses interneurais do SNC. Para que haja a transmissão sináptica é necessário que a Ach seja liberada na fenda sináptica (1), ligue-se a um receptor pós-sináptico (2) e em seguida seja hidroxilada pela Achase (3) (Figura 2).

Quando há a inibição da Achase, ocorre um acúmulo de Ach na fenda, levando a uma hiperestimulação colinérgica.

Figura 2: Transmissão do Impulso Nervoso pela Acetilcolina



Fonte: Toxicologia dos Inseticidas, Larini, 1979.

Há dois tipos principais de colinesterase no organismo humano

(Jeyaratnam & Maroni, 1994):

A) A acetilcolinesterase, colinesterase verdadeira, colinesterase específica ou eritrocitária - encontrada no tecido nervoso, na junção neuromuscular e nos eritrócitos. É sintetizada na eritropoiese com renovação de 60 a 90 dias, e tem afinidade específica para a acetilcolina.

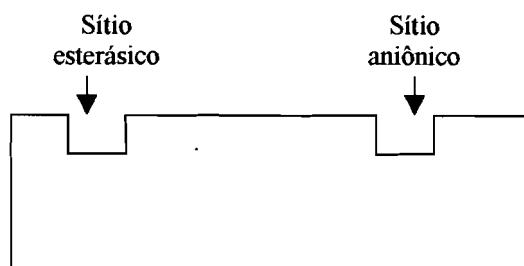
B) A pseudocolinesterase, colinesterase inespecífica, plasmática ou sérica - hidrolisa vários ésteres, entre eles a acetilcolina. Localiza-se principalmente no plasma, fígado e intestinos. Sua síntese ocorre a nível hepático e sua renovação se dá de 30 a 60 dias. No SNC está presente em células gliais,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

Na superfície da colinesterase existe um centro ativo para inativação da ACh, que contém um sítio aniônico e um esterásico. A inibição da colinesterase por estes compostos se dá através da sua ligação com o

centro esterásico da enzima diferindo apenas o tipo de ligação (fosforilação em OF ou carbamilação em carbamatos). Tais substâncias são posteriormente hidrolisadas e a enzima regenerada. A taxa de regeneração varia de acordo com o composto. Se tal não ocorre, supõe-se que seja uma forma fosforilada muito estável, que foi produzida pela perda de um grupo alquil. Tal fenômeno denomina-se “envelhecimento” da enzima e quando ocorre, esta não mais se regenera. Tal parte é importante na terapêutica, pois dele depende a utilização ou não de oximas (reatividade da enzima). A efetividade das oximas é, então, diretamente proporcional à precocidade de sua administração e inversamente proporcional à taxa de “envelhecimento”. Tal fenômeno ocorre em alguns OF.

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

Figura 3: Esquema mostrando os sítios ativos da enzima.



Fonte: Schwartsman, Intoxicações Agudas, 1991.

4 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais e sintomas clínicos começam a surgir poucas horas após a absorção do tóxico e podem atingir seu máximo, inclusive com morte, dentro de algumas horas ou dias. Os inseticidas carbamatos produzem sintomatologia semelhante aos organofosforados, entretanto a sua toxicidade usualmente é de menor intensidade e duração (Vanderkar, et al, 1971). O quadro clínico é caracterizado essencialmente por manifestações nicotínicas e muscarínicas.

O início das manifestações clínicas dependerá principalmente da via de exposição, freqüentemente sendo observado precocemente, embora já tenha sido relatado um período de latência de 12 a 24 horas, em organofosforado (Jeyaratnam & Maroni, 1994). As manifestações clínicas iniciais usualmente são muscarínicas.

A intoxicação por inibidores da Achase tem um quadro clínico característico de hiperestimulação colinérgica, conforme indicado no quadro 1.

QUADRO 1: Sinais e Sintomas Mais Frequentes da Intoxicação Aguda por Organofosforados e Carbamatos

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

Fonte: Klassen, Casarett & Doull's - Toxicology, 1985.

A - Cardiovasculares

Alterações no aparelho cardiovascular são freqüentes em intoxicações por carbamatos. Os efeitos cardiovasculares variam de acordo com o tempo de evolução da intoxicação. Inicialmente prevalecem os efeitos da estimulação dos receptores nicotínicos, levando à taquicardia e hipertensão arterial. Posteriormente, a acetilcolina atua junto aos receptores muscarínicos e ocorre o bloqueio da transmissão ganglionar, podendo ocorrer bradicardia e hipotensão (Poisindex, 1997, Casarett, 1985, Schvartsman, 1991). Numa série de 26 crianças com intoxicação por Aldicarb, 6 (23%) desenvolveram bradicardia (Poisindex, 1997). Burgess et al, em 1994 relatou um caso de um homem de 46 anos com sinais de intoxicação por Aldicarb que se apresentou com uma taxa de 50 pulsações por minuto. Ekins & Geller (1994) relataram um caso de um homem de 52 anos que ingeriu acidentalmente um pouco de methomyl e apresentou um pulso de 146 e pressão de 228\120 mm Hg (Poisindex, 1997).

Devido a uma alteração na condução elétrica, causada por carbamatos, podem ocorrer alterações eletrocardiográficas. Alterações no ECG foram relatadas em um caso de intoxicação por carbamato em paciente pediátrico ((Poisindex, 1997).

B- Respiratórias

A exposição a inseticidas carbamatos pela via respiratória leva ao abaixamento da acetilcolinesterase e conseqüente quadro clínico, que inclui aumento acentuado das secreções brônquicas, dispnéia, dificuldade de respirar, sibilos e falência respiratória. Ao exame clínico o quadro assemelha-se a um edema de pulmão, podendo ser descrito erroneamente como tal. A forma mais comum de morte é a falência respiratória. Ela ocorre como resultado da fraqueza dos músculos respiratórios e depressão do centro respiratório. Falência respiratória foi demonstrada em 2 entre 13 pacientes (15%) com intoxicação por carbamato em uma série. Lifshitz et all , em 1994 em uma série, demonstrou que a insuficiência respiratória se desenvolveu em 3 entre 26 pacientes infantis com intoxicação por Aldicarb e Methomyl. Morte por falência respiratória foi demonstrada após a ingestão de uma quantidade desconhecida de Carbaryl em um adulto (Poisindex, 1997).

A dispnéia é outro sintoma comum. Broncoespasmo, secreção pulmonar aumentada, e tórax não expandido podem ser devido a efeitos muscarínicos (Poisindex, 1997).

A SÍNDROME REATIVA DE DISFUNÇÃO DAS VIAS AÉREAS . Cone et all (1994), procedeu a um estudo retrospectivo em relação à vazamentos de METAM SODIUM, relatando 20 casos de asma induzidas por irritação e 10 casos de exacerbação persistente, que foram vistas seguidas a um vazamento de methyl isothiocyanate. Uma investigação sobre a associação entre casos de asma e carbamatos pesticidas foi demonstrada em

1939 trabalhadores em fazendas, independente de idade, uso de fumo e reações alérgicas nasais. (Poisindex, 1997). O aumento de secreção brônquica pode ocorrer secundário aos efeitos muscarínicos (Poisindex, 1997). Ekins & Geller reportaram um caso de ingestão acidental de um pouco de methomyl por um homem de 52 anos de idade. O paciente se apresentou ao serviço de emergência com coloração rósea, secreção espumosa na orofaringe, com sons subcrepantes na inspiração e expiração e roncosp à ausculta. A pneumonia por aspiração pode ocorrer após a ingestão de carbamatos em veículos hidrocarbonados. Uma complicação que pode advir de intubação prolongada e ventilação mecânica, evoluindo com efeitos pulmonares após intoxicação é a pneumonia por aspiração (Poisindex, 1997).

C- Neurológicas

Em severas intoxicações, a depressão respiratória, confusão mental, inconsciência, hemorragias cerebrais e convulsões podem ocorrer. Cefaléia, visão turva, tremores, coma, neuropatias posteriores, distonias, fraquezas, contrações musculares também podem ser notadas (Poisindex, 1997).

Genericamente diz-se que os organofosforados atravessam mais a barreira hematoencefálica do que os carbamatos, sendo o quadro neurológico de relevância na intoxicação aguda dos organofosforados, enquanto que nos carbamatos em geral não é tão significativa. Deve-se excetuar o aldicarb, que embora seja um carbamato, constantemente apresenta quadro neurológico evidente.

COMA – Depressões do Sistema Nervoso Central evoluindo para coma podem ocorrer após intoxicações. Em uma série , 8 entre 8 (100%), desenvolveram severa depressão do SNC com torpor e coma. Em outra série de 26 crianças com intoxicação por Aldicarb ou Methomil desenvolveram torpor e coma. Umehara et all, em 1991, relata o caso de um senhor de 55 anos vítima de suicídio, ficou comatoso após ingestão de m- tolyl carbamato (Poisindex, 1997).

CONVULSÕES - Podem ocorrer em intoxicações. As crianças são mais suscetíveis que os adultos. Em uma série 2 crianças intoxicadas por carbamatos tiveram convulsões. Em outra série de 26 crianças com intoxicação por Aldicarb ou methomyl, 3 (11%) desenvolveram convulsões (Poisindex, 1997).

NEUROPATIAS - Vários tipos de neuropatia periféricas foram relatadas após uso de carbamatos. Os sintomas são similares àqueles vistos com os organofosforados . Neuropatia periférica axonal repetidas foram vistas em um paciente que ingeriu 500mg/kg de Carbaryl. Polineuropatia com degeneração axonal foi descrita 6 dias após ingestão de m-tolyl methyl carbamate em um paciente de 55 anos após tentativa de suicídio. Ele ficou comatoso por 3 dias antes de desenvolver parestesia. Os sintomas melhoraram em 3 meses , porém os reflexos tendinosos profundos permaneceram ausentes (Poisindex, 1997).

DISTONIAS – Distonias agudas foram descritas em um paciente após injeção de uma combinação caseira contendo diclorvos and propoxur (Poisindex, 1997).

NEUROTOXICIDADE SUBAGUDA - Pacientes com exposição crônica ao Carbaryl desenvolve Síndrome progressiva de debilitação, que inclui

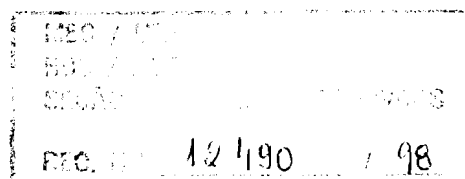
dores de cabeça, perda de memória, fraqueza muscular, fasciculação muscular, cãibras, e anorexia (Poisindex, 1997).

D- Hematológicas

Hemorragias podem ser provocadas pela ingestão de Methomyl. Miyazaki et al, em 1989 relatou um caso de ingestão de pó de Methomyl, evoluindo com morte 19 horas após a ingestão, apesar de tratamento intensivo. À autopsia, um grande número de hemorragias foram encontrados em ambos os lados do tálamo (Poisindex, 1997).

Coagulação intravascular disseminada podem ser causadas pelo propoxur (Poisindex, 1997, Misra et al, 1987).

Kurt et al publicaram estudo de alterações da coagulação, onde observaram que de 31 indivíduos expostos a agentes anticolinesterásicos, 10 apresentaram hipercoagulabilidade, associado com a diminuição do tempo de protrombina e/ou aumento da atividade da tromboplastina. O aumento da atividade do fator VIII foi a responsável pelo aumento da atividade da protrombina. Houve hipocoagulabilidade em 15 casos, associado a um prolongado aumento do tempo da protrombina, com uma significativa redução da atividade do fator VIII.



E- Gastrointestinais.

DIARRÉIA E VÔMITOS – náuseas e vômitos são sintomas comuns em intoxicações por carbamatos (Poisindex, 1997).

DOR ABDOMINAL – Dores abdominais e cãimbras podem se desenvolver em intoxicações por carbamatos (Poisindex, 1997).

PANCREATITE – Em um estudo prospectivo em 17 crianças intoxicadas com inseticidas carbamatos, 5 tiveram diagnóstico de pancreatite. As manifestações clínicas foram moderadas. Vários outros autores relatam casos de pancreatite relacionados a intoxicação por agentes anticolinesterásicos (Poisindex, 1997; Dressel, et al, 1979; Weizman & Sofer, 1992; Dressel et al, 1979; Moore & James, 1981; Dagi & Shaikh, 1983; Lanskisch et al, 1990)

EFEITOS HEPÁTICOS - A porfíria intermitente aguda é um efeito raro que pode aparecer. Uma síndrome similar à porfíria intermitente aguda foi descrita em 1 caso do segundo ao vigésimo terceiro dia após a ingestão acidental de uma desconhecida quantidade de Carbaryl. Vinte e três dias após a ingestão, em sua urina, foram encontrados quantidade de porfobilinogênio, uroporfirina, e coproporfirina 3 a 7 vezes maior que o normal. O paciente experimentou dor abdominal, tetraparesia e mudanças do comportamento, com morte por insuficiência respiratória e circulatória após tratamento sintomático (Poisindex, 1997).

F – Dermatológicos

O principal efeito dermatológico é a dermatite de contato. Diaforese também pode ser visto após exposição. Celulite também pode ser observado após exposição a spray doméstico.

DIAFORESE - A Diaforese pode ser desenvolvida como um efeito muscarínico.

CELULITE – Goldberg et all relatou dois casos de pacientes que injetaram subcutaneamente e intravenosamente, sprays domésticos contendo inseticidas com Methomyl e apresentaram celulite em torno do local de injeção. A celulite evoluiu para abscesso sem desenvolvimento bacteriano (Poisindex, 1997).

G - Aparelho Genito-Urinário

Alguns autores referem que uma redução da taxa de filtração glomerular, bem como uma redução da reabsorção tubular de fosfato, sugerindo uma disfunção tubular proximal leve, têm ocorrido em trabalhadores da agricultura expostos a estes inseticidas (Poisindex, 1997). Outros autores descrevem uma síndrome oligoanúrica, com azotemia elevada, albuminúria, importante cilindúria (cilindros hialinos, granulados e celulares) e modesta hematúria (Poisindex, 1997).

O CARBARYL (1- naftil metil carbamato) é um exemplo desta categoria e é um inseticida de amplo espectro, largamente utilizado.

Aparentemente, em estudos animais, o carbaryl é distribuído para os testículos, mas uma relação definitiva entre exposição e esterilidade não foi estabelecida. A exposição crônica em animais produz uma atrofia testicular e um déficit de espermatogênese. Dois estudos em humanos mostraram uma redução limítrofe na contagem de espermatozóides em trabalhadores expostos ao carbaryl e a presença excessiva de espermatozóides anormais em um estudo de seguimento de uma mesma coorte após dois anos. Poucos dados estão disponíveis sobre estudos em humanos e animais do sexo feminino. Embora haja relatos de que mulheres expostas, que trabalham na produção agrícola, apresentem uma incidência aumentada de anormalidades menstruais, e a intoxicação aguda pareça afetar o ovário diretamente (Poisindex, 1997).

Existem relatos de que tais compostos atravessam a barreira placentária, produzindo efeitos no feto (Malgorzata, et al, 1989). Romero et al em 1989 faz um relato de caso, onde uma gestante tem contato com as substâncias, através da ingestão de couve-flor contaminada com dois organofosforados e um carbamato e seu recém-nascido apresentava múltiplas anomalias cardíacas, anomalia bilateral do nervo óptico, microftalmia do olho esquerdo, atrofia cerebral e cerebelar, e anomalias faciais (Romero, et al, 1989).

5- DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da intoxicação por inseticidas carbamatos é feito através da anamnese e exame físico, podendo haver confirmação laboratorial através da dosagem da acetilcolinesterase. Uma redução de 50% ou mais da atividade da acetilcolinesterase no plasma (pseudocolinesterase, produzida no fígado) ou eritrócitos (acetilcolinesterase verdadeira), é suficiente para provocar sinais e sintomas (Poisindex, 1997). A pseudocolinesterase é um bom indicador de exposição, enquanto a colinesterase eritrocitária guarda maior relação com a sintomatologia, sendo melhor para se estimar o prognóstico e gravidade da intoxicação, como pode ser observado no quadro proposto por Jeyaratnam & Maroni. Nos casos agudos, quando não se sabe se houve contato com o tóxico, a miose associada à bradicardia e à sialorréia levam à suspeita de intoxicação por inseticidas carbamatos.

O doseamento do teor de colinesterase no sangue total ou separadamente no plasma e nos glóbulos vermelhos é de importância fundamental para o diagnóstico (Jeyaratnam & Maroni, 1994),

principalmente na intoxicação ocupacional, subclínica. Esta determinação é então, importante para a prevenção de envenenamento nas pessoas que manipulam os inseticidas carbamatos porque, ao ser notado um abaixamento da colinesterase sangüínea, o trabalhador deve ser removido da exposição. O abaixamento do teor de colinesterase do plasma pode permanecer por 30 dias, e o da colinesterase dos glóbulos vermelhos por 90 dias, após o último contato com os carbamatos.

Quadro 2: Severidade e prognóstico da intoxicação aguda por organofosforados, relacionado a diferentes níveis de inibição da acetilcolinesterase (ACHE).

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

Fonte: Jeyaratnam & Maroni, 1994.

6 - TRATAMENTO

O tratamento da intoxicação por carbamatos didaticamente pode ser dividido em medidas gerais e medidas específicas, segundo o Poisindex, e a rotina do Centro de Controle de Intoxicações de Niterói, como descrito a seguir:

A - Medidas Gerais

Manter o paciente sob observação rigorosa, no mínimo, durante os três primeiros dias, manutenção das vias aéreas, posição correta da cabeça em extensão e lateralizada, aspiração de secreções, controle ventilatório, oxigênio, manutenção da frequência cardíaca, pressão arterial, eletrocardiograma.

Desta forma, além do tratamento com os antídotos específicos, é indispensável instituir também o tratamento sintomático, restabelecer o equilíbrio eletrolítico e administrar antibióticos, no caso de intercorrência

de pneumonia conseqüente à aspiração do tóxico. Nos casos em que surge dificuldade respiratória e convulsões, além do tratamento descrito, as vias aéreas devem ser mantidas livres de secreções e reanimação artificial instituída quando necessário. A respiração boca a boca deve ser evitada, nos casos de suspeita de intoxicação por via oral, porque os resíduos junto à boca, tanto do material ingerido como dos vômitos, podem conter quantidades perigosas do inseticida.

A maioria das intoxicações ocupacionais ocorre por exposição cutânea ou por ingestão dos inseticidas carbamatos; por isto, é indispensável observar cuidadosamente as condições do paciente que poderão conduzir a uma absorção retardada.

A descontaminação deve ser efetuada, removendo vestes contaminadas, lavar a pele com sabão e água, com o cuidado de proteger o indivíduo que realiza este procedimento, caso a exposição tenha sido cutânea. Se a intoxicação tiver sido por ingestão, deve-se proceder à lavagem gástrica, com os volumes abaixo discriminados:

Recém-nascido: 500 ml de soro fisiológico (SF) a 0,9%

Lactentes: 2 a 3 l de SF a 0,9%

Pré-escolares: 4 a 5 l de SF a 0,9%

Escolares: 5 a 6 l de SF a 0,9%

Adultos: 6 a 10 l de SF a 0,9%

Após a lavagem gástrica, ministrar o carvão ativado (CA), diluído em de SF a 0,9%, de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas, via sonda nasogástrica (SNG), mantendo a SNG aberta, em sifonagem. A utilização do carvão ativado é contra-indicada em casos de ausência de peristalse. Ministrar até quatro doses. A dose recomendada pelo Centro de Controle de Intoxicações de Niterói é:

Crianças: 0,5 g de CA/Kg/dose, diluído a 10% em SF a 0,9%
(até 1g/Kg/dose)

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

O carvão ativado é extremamente constipante, podendo haver, como complicação, constipação, oclusão e suboclusão intestinal. Para se evitar tais complicações, recomenda-se a utilização de um catártico salino uma hora após cada administração do carvão. Os de escolha são discriminados a seguir:

Sulfato de Sódio (sol. a 10%):

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

Sorbitol (sol. a 35%):

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

B - Medidas Específicas

As condições do paciente, inclusive sua respiração, pressão arterial, frequência de pulso, salivação e ocorrência de convulsões, devem ser cuidadosamente observadas e servirão de guia para a administração posterior de atropina. Há casos descritos na literatura em que mais de 100 mg de sulfato de atropina foram administrados durante as primeiras vinte e quatro horas. Usualmente, entretanto, não é necessário exceder a 50 mg.

Sulfato de Atropina - Atua nos sintomas muscarínicos ou parassimpaticomiméticos como antídoto farmacológico, contrabalançando os efeitos do excesso de acetilcolina no organismo, e os derivados de oximas ou reativadores da colinesterase. Doses de 1 a 2 mg de sulfato de atropina devem ser administradas, por via intravenosa ou intramuscular, cada 10 ou 15 minutos conforme a gravidade do caso. Após a estabilização do paciente, pode-se utilizar a infusão contínua na dose de 1 mg \hora . Em crianças (abaixo de 12 anos), administrar atropina em doses de 0,015 a 0,050 mg\kg\dose repetidas a cada 10 a 15 minutos e 20 a 25 micrograma\quilo\hora após estabilização do paciente.

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

A atropinização deve ser espaçada quando o paciente estiver apresentando sinais de intoxicação atropínica e suspensa quando estiver assintomático após algum tempo, com espaçamento de pelo menos 2 horas, e nunca antes disso, pois pode haver efeito rebote e reaparecimento do quadro de intoxicação.

Durante a atropinização pode ocorrer taquicardia. Uma observação cuidadosa da secreção salivar e da sudorese deve ser mantida para evitar a atropinização excessiva. Os sinais de intoxicação atropínica incluem : midríase, taquicardia, mucosas secas, agitação, hipertensão, alucinação, agitação psicomotora.

Contrathion - Classicamente, está contra-indicado em intoxicações por carbamato, a não ser quando:

- . a intoxicação for por um inibidor da colinesterase desconhecido.
- . em intoxicações onde haja associações entre carbamatos e organofosforados
- . em intoxicações por carbamatos que não responda ao tratamento tradicional.

Atualmente, alguns autores referem o uso de pralidoxima (contrathion) em intoxicação por carbamatos. Entretanto, sua utilização continua controversa.

Amostras de sangue devem ser retiradas antes e durante o tratamento para doseamento do teor da colinesterase, a fim de verificar o aumento da taxa desta enzima como conseqüência de sua liberação pela atuação dos reativadores. Nas intoxicações recentes, a reativação da atividade da colinesterase sangüínea pode ser observada em uma hora após a administração dos reativadores; entretanto, nos casos em que o paciente chega tarde para o tratamento – após 36 horas do início -, os reativadores da colinesterase são pouco eficientes.

7 – CONCLUSÕES

- 1- As intoxicações por carbamatos representam importante causa de morbimortalidade no Brasil e em todo o mundo.
- 2- Os trabalhadores rurais devem ser mantidos informados e conscientizados da importância de medidas preventivas como manipulação adequada, informação quanto ao potencial toxicológico e determinação dos níveis de colinesterase em populações alvo.
- 3- Considerando as vias de absorção, medidas de prevenção como o uso de equipamentos de proteção individual (máscaras, óculos, aventais etc.) devem ser estimuladas e fiscalizadas.
- 4- O intervalo de tempo decorrente entre a exposição aguda e o atendimento médico representa importante fator de risco inerente ao aumento de mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

- CASARETT, Louis J. et al. Toxicology – The Basic Science of Poisons. 5^a ed. United States of América: McGraw-Hill, 1996. 1111 p.
- JEYRATNAM, J. & MARONI, M. Organophosphorous compounds. Toxicology, v. 91, p. 15-27, 1994.
- KURTZ, P. H. Pralidoxime in the treatment of Carbamate Intoxication. American Journal of Emergency Medicine, v. 8, n. 1, p. 68-70, 1990.
- KURTZ, P. H. & HOLMES, J. H. Changes Following Anticholinesterase Exposures - Blood Coagulation Studies. Archives of Environmental Health, v. 2, p.82-91, 1961.
- LARINE, L. Toxicologia dos Inseticidas. P. 57-86, Sarvier, São Paulo; 1979. 281p.
- MACHEMER, L. H. & PICKEL, M. Carbamates insecticides. Toxicology, v. 91, p. 29-36, 1994.
- MALGORZATA B, et al. Carbofuran Poisoning of Pregnant Woman and Fetus Per Ingestion. Journal of Forensic Sciences, v. 34, n. 6, p. 1413-6, 1989.
- MICROMEDEX. International Healthcare Series – POISINDEX. United States of America: 1998. Vol 95, disc A . Carbamate.
- MICROMEDEX. International Healthcare Series – POISINDEX. United States of America: 1998. Vol 95, disc A . Organophosphate.

- MISRA, A; KAPOOR, S. & MALHOTRA, O. P. Disseminated intravascular coagulation caused by the insecticide Propoxur. Postgraduate Medical Journal, v. 63, p. 311-312, 1987.
- MORTENSEN, M. E. Pharmacological and Toxicology Considerations in the Treatment of Carbamate Intoxications. American Journal of Emergency Medicine, v. 8, n. 1, p. 83-84, 1990.
- MORTENSEN, M. L. Management of Acute Childhood Poisonings Caused by Selected Insecticides and Herbicides. Pediatric Clinics of North America, v. 33. N. 2, p. 421-432, 1986.
- PATEL, F. Poisoning from Carbofuran. Journal Forensis Science, v. 38, n. 1, p.7-8, 1993.
- ROMERO, P.; BARNETT, P. G. & MIDTLING, J. E. Congenital Anomalies Associated with Maternal Exposure to Oxydemeton-metyl. Environmental Research, v. 50, p. 256-261, 1989.
- SCHVARTSMAN, Samuel. Intoxicações Agudas. 4ª ed. São Paulo: Sarvier, 1991. 353 p.
- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Centro de Controle de Intoxicações. Intoxicações Exógenas Agudas por Carbamatos e Organofosforados. Niterói, 1996. 15 p.
- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Apresentação de Trabalhos Monográficos de Conclusão de Curso. Niterói, 1994. 67 p.
- ZWIENER, R. J. & GINSBURG, C. M. Organophosphate and Carbamate Poisoning in Infants and Children. Pediatrics, v. 81, n.1, p. 121-126, 1988.