



CLASSIFICAÇÃO TOXICOLÓGICA E ATIVIDADE DA BUTIRILCOLINESTERASE COMO INDICADORES DA INTOXICAÇÃO POR INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Fernanda Sayuri Chiozzi Watanabe (PIC/UEM), Amanda Thiemy Chiozzi Watanabe (CCI-UEM), Magda Lúcia Félix de Oliveira (CCI-UEM), Paula Nishiyama (Co-orientadora), Sara Santos Bernardes (Orientadora), e-mail: sawa-fer1@hotmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde

Área: Farmacologia; Subárea: Toxicologia.

Palavras-chave: Organofosforado, Butirilcolinesterase, Intoxicação.

Resumo:

Há variações importantes na evolução clínica nas intoxicações por organofosforados (OF), uma vez que nem sempre a classificação toxicológica do produto e o valor da butirilcolinesterase (BuchE) se correlacionam com sua gravidade. Este trabalho tem como objetivo relacionar a atividade da BuchE e as classificações toxicológicas adotadas pela OMS e pela ANVISA com a sintomatologia inicial (síndrome colinérgica) e o prognóstico clínico da intoxicação em tentativas de suicídio. Foi realizado um estudo dos casos atendidos diretamente pelo CCI-Maringá e pelo CCI-Londrina entre os anos de 1995-2010, totalizando 92 casos. Houve uma diferença significativa ($p < 0.0001$) entre as classificações toxicológicas e as substâncias utilizadas nos casos analisados. 59 casos (64%) corresponderam ao sexo masculino, e as mulheres apresentaram menor média de idade que os homens (34 ± 2 anos x 28 ± 2 ; $p = 0.03$). 7 homens e 7 mulheres fizeram uso de OF domésticos, que não são classificados pelos órgãos avaliados. A sintomatologia inicial relacionou-se com ambas as classificações toxicológicas (OMS: $p < 0.0001$; ANVISA: $p = 0.0087$) e com a atividade da BuchE ($p = 0.05$). O prognóstico relacionou-se apenas com a classificação toxicológica da OMS ($p = 0.045$). A classificação da OMS prediz com maior segurança a evolução clínica do paciente, enquanto os níveis de BuchE se relacionam apenas com a síndrome colinérgica.

Introdução

Os praguicidas organofosforados (OF) comumente utilizados na agricultura são a ferramenta de suicídio mais comum em todo o mundo^{2,4}. Compostos OF inibem enzimas esterases, como a acetilcolinesterase,



encontrada nas fendas sinápticas e hemácias, e a butirilcolinesterase (BuchE), encontrada no plasma¹. A inibição dessa enzima determina sinais e sintomas clínicos agudos relacionados à super-estimulação nas sinapses colinérgicas do sistema parassimpático, junção neuromuscular e sistema nervoso central. A síndrome aguda mais comum nessa intoxicação é a colinérgica (sialorréia, miose, hipersecreção brônquica) e a principal causa de óbito a falência respiratória, que foram avaliadas nesse trabalho pela necessidade de atropinização e intubação traqueal¹, respectivamente.

A detecção da BuchE é de fácil realização em laboratório clínico, porém vários OF tem maior afinidade pela acetilcolinesterase, fazendo com que a BuchE não seja considerada um bom parâmetro para a extrapolação do efeito desses agentes³. A classificação dos praguicidas de uso agropecuário é realizada periodicamente pela OMS, sendo classificados (do mais para o menos tóxico) em Ia, Ib, II e III. No Brasil, é aplicada a classificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): extremamente tóxicos (Classe I), altamente tóxicos (Classe II), moderadamente tóxicos (Classe III) e pouco tóxicos (Classe IV). Algumas substâncias possuem toxicidades diferentes na classificação da OMS e da ANVISA, e essa foi uma das variáveis analisadas nesse trabalho.

Há variações importantes na evolução clínica dos pacientes, uma vez que nem sempre a classificação toxicológica do produto e o valor da BuchE se correlacionam com a gravidade, além da ação tóxica depender da formulações vendidas no país e da susceptibilidade individual². Este trabalho tem como objetivo relacionar a atividade da BuchE e as classificações toxicológicas da OMS e da ANVISA com a sintomatologia inicial da intoxicação e o prognóstico clínico em tentativas de suicídio.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo das intoxicações por OF atendidas pelo Centro de Controle de Intoxicações de Maringá (CCI-Maringá) e de Londrina (CCI-Londrina) entre os anos de 1995-2010. Foram localizados 92 casos de tentativa de suicídio por OF atendidos diretamente nos CCI. Essa circunstância foi escolhida por geralmente se tratar de casos mais graves, e o atendimento direto devido a maior fidelidade dos dados obtidos através das fichas de ocorrência toxicológica. Os dados foram coletados utilizando-se um protocolo específico. A toxicidade dos produtos foi avaliada de acordo com a classificação toxicológica adotada pela OMS e pela ANVISA, e a gravidade da intoxicação classificada de acordo com a dosagem da BuchE admissional. A porcentagem de inibição da atividade da BuchE foi determinada segundo Namba⁵ e colaboradores (1971). Os dados qualitativos foram processados e analisados no programa GraphPad Prism[®],



através dos testes de χ^2 e o teste exato de Fisher, e a média da idade pelo teste t não pareado, todos com nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão

59 casos corresponderam ao sexo masculino, e a média de idade foi menor entre as mulheres (34 ± 2 anos x 28 ± 2 anos; $p=0.03$). OF de uso doméstico foi usado em 14 casos, (7 mulheres e 7 homens), e não aparecem descritos nas tabelas, uma vez que não são classificados pelos órgãos avaliados. Houve uma diferença significativa entre as classificações toxicológicas. O prognóstico da intoxicação (intubação) relacionou-se apenas com a classificação toxicológica da OMS. A síndrome colinérgica (atropinização) relacionou-se com ambas as classificações toxicológicas e com a porcentagem de atividade da BuchE ($p=0.050$). A inibição da BuchE nem sempre corresponde à inibição da acetilcolinesterase presente na fenda sináptica, uma vez que muitos compostos apresentam afinidades diferentes por enzimas dessa classe, favorecendo a falta de correlação entre essa enzima e o prognóstico da intoxicação³.

Tabela 1 Frequência da classificação das substâncias usadas nas tentativas de suicídio de acordo com a OMS e com a ANVISA

	OMS	ANVISA	p
Classe toxicológica			<0.0001*
Extremamente tóxico	20	57	
Altamente tóxico	42	15	
Moderadamente / Pouco tóxico	16	6	

Tabela 2 Frequência das variáveis analisadas x Classificação da OMS

	Ia	Ib	II / III	p
Atropinização				0.4300
Sim	18	41	15	
Não	2	1	1	
Intubação				0.0450*
Sim	10	23	3	
Não	10	19	13	
BuchE				<0.0001*
Grave/Moderada	9	33	9	
Leve/Latente	16	3	3	
Normal	1	2	2	

OMS: Organização mundial da Saúde; BuchE: Butirilcolinesterase. Grave: <10%; Moderada: 10 a 20%; Leve: 20 a 50%; Latente: 50 a 90%; Normal: > 90%; Ia: Extremamente tóxico; Ib: Altamente tóxico; II: Moderadamente tóxico; III: Pouco tóxico.



Tabela 3 Frequência das variáveis analisadas x Classificação da ANVISA

	la	lb	II / III	p
Atropinização				0.8200
Sim	54	14	6	
Não	3	1	0	
Intubação				0.0643
Sim	27	5	0	
Não	30	10	6	
BuchE				0.0087*
Grave/Moderada	40	10	1	
Leve/Latente	16	3	3	
Normal	1	2	2	

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; BuchE: Butirilcolinesterase. Grave: <10%; Moderada: 10 a 20%; Leve: 20 a 50%; Latente: 50 a 90%; Normal: > 90%; I: Extremamente tóxico; II: Altamente tóxico; III: Moderadamente tóxico; IV: Pouco tóxico.

Conclusões

Ambas as classificações toxicológicas relacionam-se com a atividade da BuchE, porém apenas a classificação adotada pela OMS apresenta correlação com o prognóstico do paciente. Quanto menores os níveis de BuchE, maior a necessidade de atropina, tendo essa enzima boa correlação com a sintomatologia inicial da intoxicação (síndrome colinérgica).

Referências

1. EDDLESTON M e colaboradores. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. **QJM: an international journal of medicine**, Oxford, 2006; v.99, n.8, p. 513–522, 2006.
2. EDDLESTON M e colaboradores. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. **The Lancet**, v. 371, n.9612, p. 597-607, 2008.
3. EDDLESTON M e colaboradores. Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 101, n.6, p. 467-474, 2008.
4. MILLER M, BHALLA K. An Urgent Need to Restrict Access to Pesticides Based on Human Lethality. **Plos Medicine**, v.7, n.10), e1000358, 2010.
5. NAMBA e colaboradores. Poisoning due to organophosphate insecticides. **American Journal of Medicine**, v.50, n 4, p. 475-492, 1971.