

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO e PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PEDIATRIA**

CLÁUDIA LOPES FALCONIERE

**PADRONIZAÇÃO DOS VALORES
SÉRICOS DA ENZIMA
BUTIRILCOLINESTERASE EM
CRIANÇAS DE 7 A 11 ANOS**



**NITERÓI
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

CLÁUDIA LOPES FALCONIERE

PADRONIZAÇÃO DOS VALORES SÉRICOS DA ENZIMA
BUTIRILCOLINESTERASE EM CRIANÇAS DE 7 A 11 ANOS

Niterói
2006

CLÁUDIA LOPES FALCONIERE

**PADRONIZAÇÃO DOS VALORES SÉRICOS DA ENZIMA
BUTIRILCOLINESTERASE EM CRIANÇAS DE 7 A 11 ANOS DE IDADE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *stricto sensu* em Medicina da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. PLÍNIO DE ASSIS TAVARES JÚNIOR

Co-orientador: Prof. Dr. JEFFERSON JOSÉ OLIVEIRA DA SILVA

Niterói

2006

Falconiere, Cláudia Lopes.

Normatização Sérica da Enzima Butirilcolinesterase em crianças de 7 a 11 anos de idade – Niterói, 2006.

Dissertação (Mestrado em Pediatria) apresentada à Universidade Federal Fluminense – Niterói.

Orientador: Prof. Dr. Plínio de Assis Tavares Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Jefferson José Oliveira da Silva

Palavras-chave: butirilcolinesterase, intoxicação, agrotóxico, carbamatos, organofosforados.

CLÁUDIA LOPES FALCONIERE

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *stricto sensu* em Pediatria da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Aprovada em dezembro de 2006.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. ADAUTO DUTRA MORAES BARBOSA

Prof. Dr. MARIA DE FÁTIMA POMBO MARCH

Prof. Dr. SÉRGIO RABELLO ALVES

NITERÓI

2006

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais.

Ao Prof. Plínio de Assis Tavares Júnior

Ao Prof. Jefferson Oliveira Silva e sua equipe, especialmente à Juliana Chrisman, Raphael Gialluisi e Marina Freire.

À Dra. Rosa Maria Correia e Dra. Maria Dolores S. Quintas profissionais que admiro respeito e amo.

À Sandra Maria dos Santos Pinto pela ajuda, empenho e dedicação.

Aos médicos do CETIPE/HEAPN, à equipe do laboratório, especialmente aos chefes Fernando Lúcio Guimarães da Silva, Hamilton Farias da Silva, Romário Bahia Fernandes e à secretária Ivone Moura.

Aos meus pequenos pacientes; que eles saibam que toda esta luta foi e sempre será dedicada principalmente a eles que, no momento da dor, buscam não somente a cura, mas o carinho, a dedicação e a superação de todos os profissionais envolvidos. Que esses pequenos tenham de nós, médicos, não somente o tratamento de seus males físicos, mas que também nós possamos ir além da matéria e tenhamos capacidade de amá-los como irmãos.

DEDICATÓRIA

Às minhas filhas Júlia e Fernanda e ao
meu esposo José Paredes.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	
RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
1. INTRODUÇÃO.....	
2. AGROTÓXICOS.....	
2.1 Conceito.....	
2.2 Classificação.....	
3. AGROTÓXICOS ANTICOLINESTERÁSICOS.....	
3.1 Organofosforados e Carbamatos.....	
4. NEUROTRANSMISSORES.....	
5. ESTERASES.....	
6. DIAGNÓSTICOS.....	
6.1 Quadro clínico.....	
6.2 Quadro laboratorial.....	
6.3 Tratamento.....	
6.4 Diagnóstico diferencial.....	
7. HISTÓRICO.....	
8. LEGISLAÇÃO.....	
9. EXPOSIÇÃO DE CRIANÇAS AOS AGROTÓXICOS.....	
10. JUSTIFICATIVA.....	
10.1 Indicadores de efeito.....	
11. OBJETIVO.....	
11.1 Objetivo geral.....	
11.2 Objetivos específicos.....	
12. METODOLOGIA.....	
12.1 Grupo de doadores de amostras de sangue e coleta de amostras.....	
12.2 Coleta de amostras.....	
12.3 Determinação da atividade da enzima BChE pelo método Oliveira-Silva.....	
12.4 Criação dos valores de referência.....	
13.RESULTADOS.....	

14. DISCUSSÃO	
14.1 Perspectivas.....	
14.2 Constatações.....	
15. Protocolo ético.....	
16. CONCLUSÕES	
17.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Histograma dos níveis de BChE nas 89 crianças selecionadas a priori para o estudo

Gráfico 2 - Distribuição das crianças por sexo.....

Gráfico 3- Frequência das crianças por idade.....

Figura 1 - Sinais e sintomas mais freqüentes na admissão de pacientes intoxicados com organofosforados e carbamatos

Tabela 1 - Achados laboratoriais.....

Tabela 2 - Análise descritiva dos níveis séricos de BChE

Tabela 3 - Análise descritiva final dos níveis séricos da BChE

LISTA DE ABREVIATURAS

CCIn – Centro de Controle de Intoxicações

CEPESC – Centro de Pesquisa de Saúde Coletiva

CESTEH – Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

CIT – Centro de Informações Toxicológicas

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DDT – Dicloro-difenil tricloro etanol

ENSP – Escola Nacional de Saúde Pública

EUA – Estados Unidos da América

FAO – Food and Drug Organization

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

HEAPN – Hospital Estadual Adão Pereira Nunes

HUAP – Hospital Universitário Antonio Pedro

IBAMA – Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

SES/RJ – Secretaria do Estado de Saúde do Rio de Janeiro

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

TEPP – Terraetilpirofosfato

UFF – Universidade Federal Fluminense

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

As intoxicações exógenas na infância, sejam intencionais ou acidentais, constituem tema que desperta atenção política e comoção social. Entre as causas de intoxicação de maior letalidade está a por "chumbinho", produto conhecido popularmente como veneno para matar ratos, cuja formulação é inespecífica e geralmente se deve à associação de um agrotóxico – carbamato ou organofosforado – a alpiste, cevada cimento, etc. O diagnóstico das intoxicações pelos agrotóxicos é caracterizado pelo quadro clínico ou suporte laboratorial. A análise da atividade da butirilcolinesterase – enzima sérica – é uma ferramenta para o diagnóstico da exposição aguda. Os objetivos deste trabalho visam implementação do diagnóstico laboratorial da intoxicação por anticolinesterásicos, que são os agrotóxicos carbamatos e organofosforados. Para isso, verificou-se entre crianças hípidas, na faixa de 7 a 11 anos de idade, os valores sorológicos normais da atividade da enzima butirilcolinesterase, propondo que estas variáveis sejam utilizadas como valores de referência no diagnóstico laboratorial das intoxicações. Utilizando-se o Método Oliveira-Silva, foram selecionadas 81 crianças saudáveis (50,63% do sexo masculino e 49,37% do sexo feminino), não expostas a agrotóxicos, para a formulação de valores de referência. As crianças pertenciam à faixa etária de 7 a 11 anos e são moradoras do município de Duque de Caxias/ Baixada Fluminense. O material foi coletado no Hospital Estadual Adão Pereira Nunes e enviado, no mesmo dia, para o Centro de Estudo da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana – Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz (CESTEH – ENSP/FIOCRUZ). Os valores de referência foram criados respeitando a variabilidade a média da atividade da butirilcolinesterase. O padrão de distribuição foi confirmado pelo teste Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$). Também foi realizado o teste de comparação de médias (teste T) entre os sexos e, da mesma forma, não foi significativa a diferença. Concluiu-se, portanto, que os valores obtidos servem como padrão-ouro para utilização como referência sendo os valores de 3,84 a 6,30 μmoles de tiacolina/min/ml de plasma nessa faixa etária.

ABSTRACT

The exogenous poisoning during childhood, intentional or accidental, brings about a subject that attracts political attention and causes social turmoil. Among the poisoning factors that holds the most deadly causes, there is the one caused by “chumbinho”, poison of **unknown** chemical composition commercialized illegally and used as pesticide, popularly known for killing rats also, and it is associated to a pesticide – carbamate or organophosphates – alpidist, barley cement, etc. The diagnosis of the poisonings due to pesticide is characterized by its clinical state or by laboratorial support. The analysis of the performance of the butyrylcholinesterase – serial enzyme – is the key for the diagnosis of acute poisoning. The goal of this work is to accelerate the laboratorial diagnosis of the poisoning caused by anticholinesterasics, which are the carbamate and organophosphates pesticides. In order to do this work, it was observed among healthy children from 7 to 11, serological values considered normal in the butyrylcholinesterase enzyme activity, suggesting that these variables should be used as standards in the laboratorial diagnosis of poisonings. By using the Oliveira–Silva Method, 81 healthy children were chosen (50, 63% male and 49, 37% female), not exposed to pesticides for the formulation of reference values. The children that were evaluated live in Duque de Caxias/ Baixada Fluminense, a city of Rio de Janeiro. The material for medical tests was collected at *Hospital Estadual Adão Pereira Nunes* and sent to “Centro de Estudo da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana – Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz (CESTEH – ENSP/FIOCRUZ)” – Center for the Study of Health of Workers and Human Ecology, the very same day. The reference values were created by respecting

the variability and the average of the performance of butyrylcholinesterase. The distribution pattern was confirmed by the Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$) test. Another comparison test was also done of the average (test T) among sexes and, the same way, the difference was not so expressive. Therefore, it is concluded that the values obtained in this work is good as a gold standard to use as reference for this age group and the result is 3,84 to 6,30 $\mu\text{moles/tiacolina/min/ml}$.

1. INTRODUÇÃO

A intoxicação exógena na infância, seja intencional ou acidental, é um tema que desperta atenção política e comoção social. Nos casos de suicídio, como nos adolescentes, ou de ingestão acidental pelos lactentes, o fácil acesso a substâncias químicas perigosas denota a falta de orientação da população e a incapacidade do Estado sobre o controle da venda e a distribuição dessas substâncias.

Os medicamentos e os agrotóxicos são de todas as substâncias, os que mais causam intoxicação no mundo, independente de fatores como idade ou sexo. Devido a esse fato, faz-se necessário discutir a realidade do problema das intoxicações por esses produtos no Brasil, a fim de iniciar ações públicas para melhoria de sua comercialização e utilização²².

Existem inúmeras causas de intoxicação em humanos, entretanto serão abordados os agrotóxicos; pois, se por um lado são úteis e amplamente empregados, principalmente nas áreas rurais, por outro são altamente letais quando usados de forma indevida.

Esse é o caso dos agrotóxicos utilizados como raticidas no meio urbano, que são desviados de forma ilegal para uso doméstico e, para esse fim, são misturados a várias substâncias, tais como cimento, cevada e alpiste. Essas misturas, vendidas de maneira informal para o consumidor urbano, fazem crescer as intoxicações letais, principalmente em crianças, devido à maior vulnerabilidade e ao desconhecimento dos riscos por parte destas.

Dramático é o tratamento dessas intoxicações, principalmente nos lactentes. Diante da dificuldade no diagnóstico diferencial pelos médicos vale a rapidez com que a intoxicação é pensada e o início da atuação dos profissionais.

Além disso, nas regiões rurais as crianças e os adolescentes estão envolvidos significativamente no trabalho agrícola e, por esse motivo, também na manipulação de agrotóxicos³²; fato que pode explicar os casos de intoxicação por agrotóxicos de uso agrícola observados nas faixas etárias de até 19 anos nessas áreas.

2. AGROTÓXICOS

2.1. Conceito

Os agrotóxicos são substâncias ou misturas de substâncias que têm a finalidade de prevenir, destruir ou controlar qualquer praga – incluindo vetores de doenças humanas e animais, espécies indesejadas de plantas ou animais, causadoras de danos durante a (ou interferindo na) produção, processamento, estocagem, transporte ou distribuição de alimentos, produtos agrícolas, madeira e derivados. Ou, ainda, são substâncias que devem ser administradas para o controle de insetos, aracnídeos e outras pestes que acometem os corpos de animais de criação (FAO/ ONU – Organização das Nações Unidas).

Dessa maneira, entende-se que substâncias que atuam com esse princípio de ação podem estar incluídas nesse grupo. Entretanto, o que não se coloca na definição são os perigos e os efeitos colaterais que essas substâncias mal manipuladas podem causar seja para humanos, seja para o meio ambiente.

2.2 Classificação

Os agrotóxicos podem ser classificados de várias formas. Do ponto de vista agrícola, classificam-se de acordo com a espécie que se pretende eliminar, sendo assim denominados como inseticidas, herbicidas, fungicidas, atendendo ao interesse dos agricultores e agrônomos.

A classificação que utiliza como parâmetro o grau ou o tipo de risco à saúde envolvido – como extremamente perigosos, altamente perigosos,

moderadamente perigosos e ligeiramente perigosos – atende tanto ao agricultor quanto ao profissional de saúde. Segundo a classe química a que pertencem são organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretróides⁸; essa classificação é utilizada principalmente por órgãos reguladores e pelos químicos. Há também um sistema de classificação baseado nas propriedades funcionais e químicas dos agrotóxicos¹³ que os classifica em anticoagulantes, anticolinérgicos, visando orientar o profissional de saúde no atendimento. Nesta classificação, os anticolinesterásicos que englobam os compostos do grupo químico dos organofosforados e carbamatos destacam-se devido à grande utilização e alta toxicidade²⁴.

Os agentes anticolinesterásicos agem inibindo a enzima acetilcolinesterase, que catalisa a hidrólise da acetilcolina nas sinapses do sistema nervoso central e autônomo, levando ao acúmulo da acetilcolina nas sinapses nervosas. A intoxicação por agrotóxicos anticolinesterásicos, dependendo da concentração do agente e do regime de exposição, pode desenvolver efeitos agudos e crônicos.

O envenenamento agudo por anticolinesterásicos é uma das formas que mais prevalece de intoxicação química em humanos, sendo atualmente a principal causa morte por intoxicação exógena no estado do Rio de Janeiro²⁶.

O grupo dos anticolinesterásicos engloba a classe química dos inseticidas carbamatos e organofosforados.

Para efeito desta Dissertação, foi necessário o desenvolvimento de um capítulo acerca dos agrotóxicos anticolinesterásicos, especialmente devido a seu efeito praguicida, como veremos a seguir.

3. AGROTÓXICOS ANTICOLINESTERÁSICOS

3.1 Organofosforados e Carbamatos

São substâncias reconhecidas como altamente eficientes quanto

da. [SinibidorentdaCOS)]-0.00011 Tc 0.13241 TT9.215 91 -04992.3 Tcolinesteras

inseticida, baixa ação residual devido à instabilidade química das moléculas, baixa toxicidade a longo prazo quando comparada aos derivados fosforados²⁵

Estruturalmente são diferentes dos organofosforados, porém, funcionam de forma semelhante, fazendo uma ligação no sítio da enzima colinesterase das funções sinápticas. O fato de a inibição da colinesterase produzida pelos carbamatos ser de mais curta duração denota uma das diferenças desses dois compostos. Sua metabolização é predominantemente hepática por hidrólise, oxidação e conjugação. Uma vez absorvido, os carbamatos são rapidamente distribuídos aos tecidos e órgãos. O metabolismo e a eliminação são relativamente rápidos e não há evidência de haver acumulação de carbamatos (Machimer, 1991 e Dickel, 1994).

A eliminação dos organofosforados e carbamatos ocorre principalmente por urina e fezes. Os organofosforados atravessam a barreira hemato encefálica e os carbamatos têm pouca penetração²⁵.

4. NEUROTRANSMISSORES

O neurotransmissor acetilcolina, sintetizado no neurônio, é inativado por hidrólise sob a ação da acetilcolinesterase.

A acetilcolina é o mediador químico necessário para transmissão do impulso nervoso nas fibras (a) pré e pós-ganglionares do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) simpático e parassimpático (b) parassimpáticas pós-ganglionares (órgãos efetores) e em algumas fibras simpáticas pós-ganglionares (glândulas). Ainda é o transmissor neuro-humoral (c) do nervo motor do músculo estriado (placa mioneural) e (d) de algumas sinapses interneurais do Sistema Nervoso Central (SNC). As fibras listadas em (a) e (b) fazem parte do SNA²³.

Em linhas gerais, pode-se dizer que o SNA é visceral, eferente, com a inervação dos músculos lisos, do músculo cardíaco e da glândula. Compõe-se de duas partes: o Sistema Nervoso Parassimpático e o Simpático. Os dois sistemas diferem na função, anatomia e propriedades químicas. De modo geral, o Sistema Simpático tem ação antagônica à do Parassimpático em um determinado órgão, embora os dois sistemas possam ter funções paralelas. Por exemplo, nas glândulas salivares, os dois sistemas aumentam a secreção²³.

Para que haja a transmissão sináptica é necessário que a acetilcolina seja liberada na fenda sináptica e se ligue a um receptor pós-sináptico. Em seguida, a acetilcolina disponível é hidrolisada pela acetilcolinesterase².

Quando há a inibição da acetilcolinesterase, ocorre um acúmulo de acetilcolina na fenda, levando a uma hiperestimulação colinérgica²

5. ESTERASES

O grupo de enzimas denominadas esterases compreende uma gama variada de enzimas que têm como função básica a hidrólise da ligação éster de inúmeros substratos, como a acetilcolina e butirilcolina.

No homem, a atividade colinesterásica se concentra principalmente no tecido nervoso e sanguíneo. Foi demonstrado que a atividade colinesterásica do sangue é derivada da ação de duas enzimas distintas, uma contida na membrana dos eritrócitos e outra sérica³².

Outra diferença entre as colinesterases do sangue refere-se à meia vida desses sistemas. A acetilcolinesterase da hemácia é sintetizada durante a hematopoese, quando as células são ainda nucleadas; logo, todo o processo de síntese dessa enzima ocorre na medula óssea. A butirilcolinesterase plasmática é uma enzima produzida no tecido hepático e exportada constantemente para a corrente sanguínea; portanto, a AChE apresenta uma meia vida igual à das hemácias (mais ou menos três meses), enquanto a BChE mantém-se com atividade por apenas alguns dias (mais ou menos uma semana)³².

O interesse pela colinesterase sérica já data de 1956, quando Kalow e colaboradores descreveram a variação atípica da butirilcolinesterase, informando que o aumento da sensibilidade para o relaxante muscular succinilcolina, em alguns pacientes, devia-se à variação da estrutura genética de enzima. Kalow e Staron mostraram também que a BChE atípica era de variação herdada com importância principalmente na abordagem anestésica

dos pacientes, conforme a análise de 6688 pacientes ao longo dos 20 anos em que foram pesquisados os genotipicamente normais¹⁵.

6. DIAGNÓSTICO

6.1 Quadro clínico

A síndrome colinérgica, responsável por toda a sintomatologia da intoxicação, surge quando há níveis de aproximadamente 50% da inibição da atividade de acetilcolina da sinapse da placa motora²⁵. Os resultados são tremores, náuseas, sudorese intensa e bradicardia. Seus sinais e sintomas podem aparecer dentro de minutos a horas, sendo os sintomas dos receptores muscarínicos mais precoces que dos nicotínicos.

Os sintomas muscarínicos são sialorréia, sudoreses, lacrimejamento, miose puntiforme, visão borrada, hiperemia conjuntival, náusea, vômito, dor abdominal, diarréia, incontinência fecal, hipersecreção brônquica, rinorréia, broncoespasmo, dispnéia, cianose, bradicardia, hipotensão, incontinência urinária. Os efeitos dos receptores nicotínicos são taquicardia, palidez cutânea, fraqueza muscular generalizada, diminuição dos reflexos tendinosos, paralisia e tremores. Os efeitos colinérgicos no SNC são sonolência, letargia, fadiga, labilidade emocional, confusão mental, perda de concentração, cefaléia, coma com ausência de reflexos, ataxia, tremores, dispnéia, convulsões, depressão dos centros respiratório e cardiovascular (figura 3)².

Os inibidores da acetilcolinesterase causam hiperglicemia transitória até cinco vezes superior aos valores normais sendo, contudo, contra-indicado o uso de insulina. Há ainda na literatura relatos de pancreatite com todo o cortejo de manifestações abdominais, elevação da amilase

sanguínea, em valores três ou mais vezes superiores aos normais, e parotidite (ambas relacionadas à ingestão de organofosforados e ou carbamatos), podendo ainda ocorrer arritmias cardíacas até 72 horas após a intoxicação².

Há possibilidade, portanto, de que a pancreatite possa ocorrer em cerca de 10% dos pacientes intoxicados pelo chumbinho, o que certamente acrescentaria importante morbidade e mortalidade a esses casos. A recuperação dessas intoxicações costuma ser rápida. A persistência de dor abdominal ou de outras manifestações clínicas da pancreatite aguda após cessada a intoxicação deve sempre sugerir pancreatite associada e indicar investigação minuciosa para seu diagnóstico³¹.

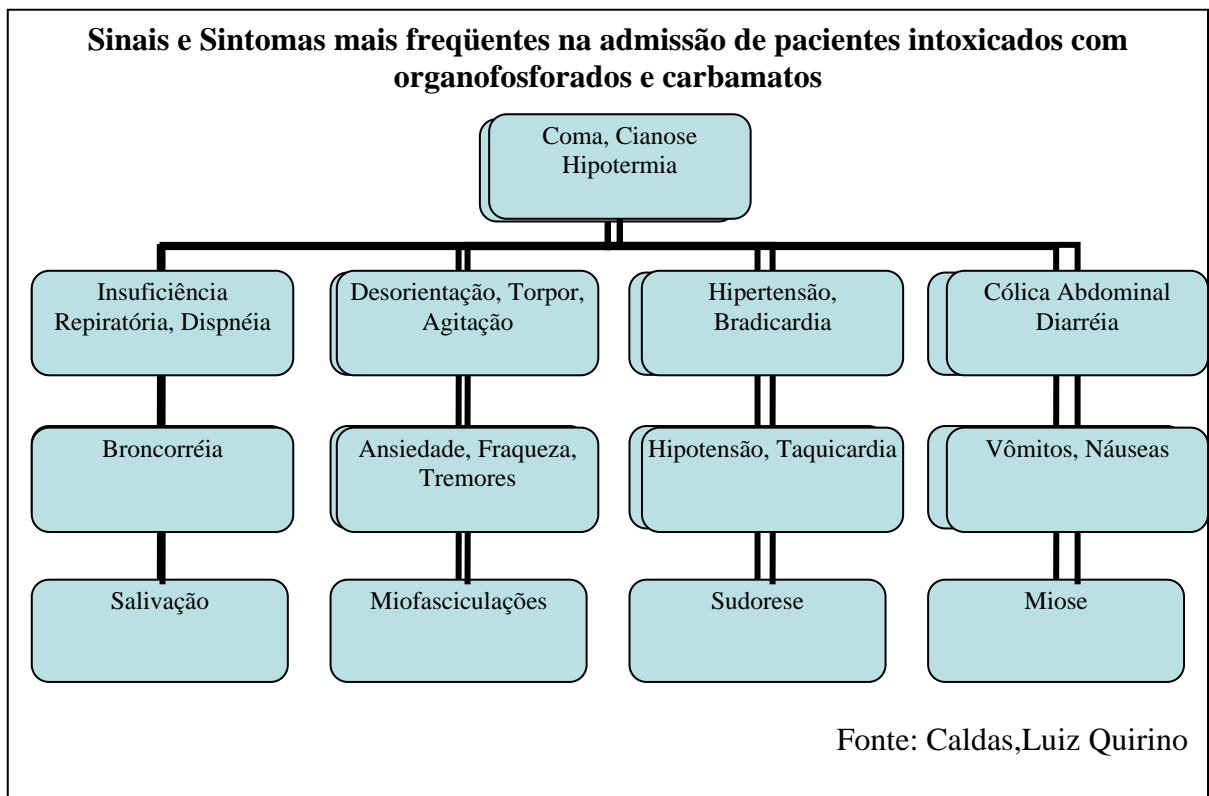
A exposição crônica desses agentes, como é o caso dos trabalhadores rurais, pode ter manifestações sistêmicas, sendo as mais freqüentes as alergias crônicas, os distúrbios respiratórios (bronquite asmática, tosse e dificuldade respiratória) e os efeitos gastrintestinais.

Recente publicado realizado pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto relata três membros de uma mesma família que ingeriram vegetais tratados com aldicarb. Todos os três desenvolveram sinais e sintomas de inibição da colinesterase. Esse tipo de evolução por ingestão de alimentos contaminados por aldicarb não é comum²¹.

Trabalho realizado pela universidade de Israel mostrou estudo em 36 crianças intoxicadas por carbamatos e 16 crianças por organofosforados com idade entre dois a oito anos. Os sintomas predominantes foram depressão do SNC e severa hipotonia. Outros sinais clínicos como miose, diarreia, salivação, bradicardia e fasciculação, foram menos frequentes. Edema pulmonar ocorreu em seis pacientes com envenenamento por organofosforado.

Três crianças necessitaram de ventilação mecânica. Uma criança intoxicada por organofosforado morreu na admissão hospitalar. Todas as outras crianças se recuperaram completamente²⁹.

Figura 1



6.2 Quadro laboratorial

Podemos observar diversas alterações laboratoriais nas intoxicações por organofosforados e carbamatos, como hipercalcemia, hiperglicemia e leucocitose, com ou sem desvio; que se devem provavelmente à liberação de catecolaminas pela medula das supra-renais. Proteinúria, glicosúria e elevação da amilase são também descritas. A elevação da amilase

pode-se dar por pancreatite, descrita tanto em intoxicações por organofosforados quanto por carbamatos².

O eletrocardiograma pode demonstrar taquicardia sinusal, pela estimulação simpática inicial. No entanto, com a evolução da intoxicação, é comum o aparecimento de bradicardia, bloqueio atrioventricular, alterações do segmento ST e da onda T, prolongamento do espaço QT e bloqueio AV total com assistolia³⁰.

A radiografia do tórax pode mostrar aspecto pneumônico, provocado por aspiração de vômitos ou por pneumonia química, quando existirem hidrocarbonetos servindo de veículo para esses inseticidas. Edema pulmonar não-cardiogênico e hipertransparência ligada ao broncoespasmo também são descritos³⁰.

Tabela 1

Achados laboratoriais		
Parâmetros	Carbamatos	Organofosforados
Hematológicos	Leucocitose ou Leucopenia (Linfopenia)	Leucocitose e Leucopenia
Hepáticos	TGO e TGP (↑)	TGO, TGP e F.A (↑) (até 9x)
Pancreáticos	Glicemia, Amilase e Lípase (↑) (Até 9x)	Glicemia, Amilase e Lípase (↑) (Até 9x)
Gasometria, pH e eletrólitos	(+) a (++)/4+	(+++/4+)
Urinálise	Variável	Mioglobinúria
Raios X de Tórax	Pneumônico e Hipotransparência	Pneumônico e Hipotransparência

ECG	Alterações Raras	Bloqueio AV, alterações dos segmentos, ST, T, QT do ECG e Assistolias
EMG	Alterações Raras	(↓ Sensação Vibro-Táctil, (↓) Amplitude
Fonte: Caldas ,Luiz Querino de Araujo		

6.3 Tratamento

O tratamento das intoxicações por carbamatos e organofosforados pode ser dividido em medidas de ordem geral e medidas específicas, que, segundo a gravidade do caso, deverão ser realizadas ao mesmo tempo. As medidas de ordem geral incluem a manutenção das funções cardiovascular e respiratória, o controle das convulsões (administração de anticonvulsivantes clássicos, como barbitúricos e benzodiazepínicos) e as manobras de descontaminação (lavagem gástrica e administração de carvão ativado).

A descontaminação dérmica inclui a remoção das roupas contaminadas do paciente, sendo lembrança importante o uso de luvas por parte da equipe de atendimento, para evitar a própria contaminação. A pele afetada deve ser lavada generosamente com água e sabão. Roupas e materiais de couro contaminados devem ser destruídos.

A descontaminação digestiva é feita através da lavagem gástrica, com a utilização de sondas naso ou orogástrica. O uso dessas últimas permitirá a passagem de sondas de maior calibre, com melhor efeito no esvaziamento do estômago. Indica-se lavagem com água morna ou soro fisiológico até que o líquido de retorno seja claro.

Para proteção das vias aéreas contra aspiração de vômitos durante lavagem, é prática comum colocar o paciente em decúbito lateral esquerdo, quando o mesmo apresenta bom nível de consciência. Caso contrário, é melhor efetuar intubação traqueal e com balonete inflado durante a lavagem gástrica, nos adultos⁴. Em crianças de até oito anos geralmente não se usa balonete no tubo oro traqueal, por isso, o cuidado na broncoaspiração é maior quando houver escape de ar.

As medidas de ordem específica englobam a administração de atropina e, em alguns casos, de reativadores da enzima acetilcolinesterase, conhecidos como oximas⁴.

A atropina é um antagonista seletivo dos receptores muscarínicos e é claramente indicada aos pacientes sintomáticos para controlar o excesso de estimulação muscarínica após exposição aos inibidores da colinesterase. Geralmente é administrada até os primeiros sinais de atropinização Colocar essas referencias na referencia²⁶.

Já a pralidoxina (oxima) é um reativador enzimático geralmente utilizado nos casos de severa intoxicação por organofosforados. A pralidoxina melhora os efeitos clínicos mediados pelo excesso de acetilcolina nos receptores colinérgicos nicotínicos, que não são afetados pela atropina. Outros possíveis benefícios terapêuticos incluem melhora clínica mais rápida e redução das doses requeridas de atropina. Em função da reativação espontânea e rápida da acetilcolinesterase quando o agente tóxico é um carbamato, a terapia com pralidoxina não deve, em teoria, ser necessária, mas também não demonstra ser totalmente prejudicial⁴.

A presença isolada de pupilas normais ou em midríase e de taquicardia pode estar apenas ligada à própria intoxicação, denotando atividade nicotínica, não devendo ser confundida com sinais de atropinização³⁰.

O sinal considerado mais importante para a verificação do efeito terapêutico da atropina, no entanto, é a diminuição das secreções brônquicas, sinal de fácil observação através da ausculta pulmonar, onde haverá diminuição dos roncos. Esse sinal é muito importante uma vez que essa manifestação muscarínica (hipersecreção brônquica) coloca diretamente em risco a vida do paciente. Após o controle das secreções brônquicas, mantém-se o paciente com doses intermitentes de atropina por cerca de 12 a 24 horas, embora esse período possa ser muito variável, durando desde algumas horas até vários dias, na dependência do grau de intoxicação e do estado clínico do paciente³⁰.

6.4 Diagnóstico diferencial

Miose por medicamentos, venenos ou disfunção: etanol, opiáceo, barbitúrico, diazepínicos.
Pneumonia: química, broncoaspiração, vírus sincial, infecção crônica.
Disfunção Pulmonar: asma, bronquite, coqueluche, edema agudo.
Encefalopatias: hemicrania, aneurisma, traumatismo craniano, diabetes, epilepsia.
Gastroenterite: shigelose, amebíase, giardíase.

Coma a esclarecer.

Polineuropatias: Guillain-Barré, carencial ou metabólica, infecciosa ou pós, metais.

7. HISTÓRICO

Para entender melhor o processo de intoxicação pelo chumbinho que começou nos anos de 1980, é necessário que se faça uma breve revisão na história agrícola brasileira.

Na década de 1970, ocorreu no Brasil uma urbanização acelerada, diminuindo de 45% para 12% a população residente na área rural³⁴. Esse número reduzido de trabalhadores rurais não impediu a aceleração de um intenso processo de modernização agrícola denominado Revolução Verde. Esse fenômeno se refere à invenção e disseminação de novas sementes e práticas agrícolas em países menos desenvolvidos durante as décadas de 60 a 70¹⁶. Esse modelo se baseia na intensa utilização de sementes melhoradas, insumos industriais (fertilizantes e agrotóxicos), mecanização e diminuição do custo de manejo.

A Revolução Verde foi a responsável por extraordinário aumento da produção de cereais em diversos países, principalmente na Ásia, onde reduziu dramaticamente o problema da fome, com destaque para Índia, Paquistão e posteriormente China. O impacto social que essa nova tecnologia teve, devido ao aumento da produção em países em desenvolvimento, foi de tal ordem que resultou no Prêmio Nobel da Paz em 1970 a Norman E. Borlaug. Entretanto, houve críticas a esse modelo de monoculturas, altamente dependente de fertilizantes e pesticidas, insumos de alto custo e com potenciais de poluição ambiental. No início se justificava o uso de pesticidas para garantir o aumento da produção agrícola, porém, o mau uso desses produtos – associado ao despreparo do trabalhador rural e à falta de suporte

para eles – trouxe também conhecidos problemas, como dano à saúde do aplicador, resistência de pragas aos pesticidas, custo elevado e contaminação ambiental⁵.

A evolução no curso de utilização dos agrotóxicos ocorreu basicamente em duas etapas. Primeiramente com o uso de substâncias naturais; e posteriormente, entre duas grandes guerras mundiais, quando foi descoberta a atividade inseticida do dicloro-difenil tricloro etano (DDT), da família dos organoclorados, que posteriormente veio a ser proibido pelos graves problemas ambientais desencadeados¹⁷.

Entretanto, o primeiro relato da síntese de um composto altamente potente da série dos anticolinesterásicos foi a síntese do terraetilpirofosfato (TEPP) em 1854. Interessante notar que o autor sobreviveu para descrever o gosto do produto, pois a ingestão de apenas algumas gotas pode ser fatal³⁰.

Os organofosforados foram aplicados com intuítos bélicos na Alemanha nazista durante a segunda grande guerra³⁶. Esses agentes, conhecidos como gases dos nervos, exerciam enorme poder homicida.

Em tempos de paz, foram operadas modificações nas estruturas dessas substâncias com intuito de reduzir sua toxicidade ao homem, para que então pudessem ser utilizadas como pesticida³².

Nos anos 50, novos agentes denominados carbamatos são desenvolvidos. A Union Carbide Agricultural Products Company Inc. descobriu as propriedades pesticidas do carbamato em 1962. Esse veneno demonstrou

possuir uma notável atividade sistêmica contra inseto e ácaros, além de excelente propriedade nematicida.

Em 1967, o aldicarb foi registrado com o nome de Temik®, como marca para formulação de granulados. Seu primeiro registro nos EUA para uso de lavoura de algodão foi concedido em 1970. No Brasil, começou a ser utilizado na nos anos de 1980. Temos então os primeiros casos de intoxicação pelo aldicarb no Brasil que datam da década de 80. Inicialmente casos isolados no Grande Rio e posteriormente difundidos a outros estados ²³. Conhecido popularmente como chumbinho devido ao formato das esferas que o produto apresentava, lembrando chumbo de munição de arma de fogo.

Recentemente a Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) divulgou trabalho realizado pelo Centro de Pesquisa de Saúde Coletiva (CEPESC), em que 13 hospitais da rede Estadual foram avaliados nos anos de 2002/2003. Estima-se que nesse período tenham ocorrido duas a quatro intoxicações por chumbinho/dia na cidade do Rio de Janeiro³.

Segundo a Organização Mundial de Saúde³⁶, cerca de 3 milhões de pessoas no mundo sofrem anualmente de algum episódio de intoxicação decorrente da exposição a agrotóxicos. Dados oficiais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)¹⁴ relatam que no Brasil 23.000.000 pessoas são expostas a agrotóxicos. Acredita-se que 150.000 casos de envenenamento aconteçam anualmente, resultando em 3.000 a 4.000 mortes¹⁴.

Alguns estudos também demonstram a correlação entre anticolinesterásicos e teratogênese. Estudo realizado em 16 municípios do Rio Grande do Sul revelou 600 casos de crianças nascidas de pais agricultores com anomalias congênitas, sendo observada a incidência de um anencéfalo

para aproximadamente 20 mil nascidos, enquanto a incidência normal, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), seria de um para 100.000²⁸.

A elevada toxicidade do aldicarb, sua importância no universo das intoxicações graves e a inexistência de condições de controle levaram a Comissão Estadual de Meio ambiente a propor impugnação do produto em 1990. Foi adicionada também pela indústria uma substância amargante conhecida como Bitrex®. Essa substância altera o sabor do veneno visando à prevenção das intoxicações agudas nas crianças. A própria indústria, pressionada com a repercussão, resolveu proibir a venda do agrotóxico no RJ. Entretanto, tal medida não impediu que a substância fosse contrabandeada de outros estados de forma ilegal e disseminada³⁵.

O comércio ilegal do chumbinho é altamente lucrativo. O "fabricante" adquire 20 KG de carbamato ao preço de R\$ 180,00 e fraciona em 4.000 porções, que preenchem 20 ml vendidos ao preço de R\$ 2,00 cada um no comércio ambulante. Os frascos contêm de 70 a 80% de aldicarb, que é misturado a alpiste, pedras ou grafite⁹.

Esse comércio ilegal também usa nomes apelativos como: mata rato, seca rato, chumbinho terrível, era rato, pólvora assassina e "cachacinha do rato". Alguns desses produtos estão sendo comercializados com rótulos bem elaborados, com impressão gráfica dando-lhes um aspecto menos ilegal. A população desconhece, entretanto, a estrutura social hierárquica organizada dos ratos, muito pouco divulgada. Todo grupo é comandado por um rato macho dominante, que sempre manda os ratos submissos testarem os alimentos. São os batedores. Esses roedores comem e são a prova morta de que a colônia pode permanecer viva. Se o rato come e morre em seguida, há uma proibição

de o restante dos ratos comer o alimento envenenado. No entanto, a população humana imagina que o veneno é tão bom que foi capaz de matar aquele rato, que morre no local e não volta para a colônia. Por isso é importante lembrar que atrás de um rato existem sempre muitos ratos, que não irão ingerir o veneno. Cabe acrescentar que o uso de raticidas mais caros e aparentemente menos eficazes são os mais seguros para a população. Esses são venenos que, por não matarem na hora, induzem toda a colônia a comer, o que leva a um resultado mais eficiente. Infelizmente são menos acessíveis à população e menos divulgados.

8. LEGISLAÇÃO

A regulação dos agrotóxicos é normatizada pelo Decreto 4074 de 4 de janeiro de 2002. O Decreto 4.074/02 revogou o Decreto 98.816, de 11 de janeiro de 1990,¹ que regulamentou primeiramente a Lei de Agrotóxicos. Este Decreto regula, entre outros itens, a pesquisa, implementação, produção, o armazenamento, a comercialização, utilização, o registro, controle, a fiscalização e inspeção dos agrotóxicos. Segundo a atual legislação, compete ao Ministério da Agricultura e Abastecimento realizar a avaliação da eficácia agrônômica, ao Ministério da Saúde executar a avaliação e classificação toxicológica e ao Ministério do Meio ambiente, por meio do Instituto Brasileiro do Meio ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA), avaliar e classificar o potencial de periculosidade ambiental.

Os órgãos estaduais e do Distrito Federal, dentro de sua área de competência, devem realizar o controle e a fiscalização da comercialização e do uso desses produtos na sua jurisdição¹.

A Lei dos Agrotóxicos define como competências, entre outras, da União, o ato de legislar sobre classificação e controle tecnológico e toxicológico; dos Estados, legislar sobre uso, consumo e comércio; dos Municípios, legislar supletivamente sobre o uso. Certamente ainda há muito por fazer para alcançar a agilidade, transparência e eficácia atualmente exigidas

¹ Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

pela sociedade. Faz-se necessário capacitar e instrumentalizar melhor os órgãos de registro e controle com os meios necessários para tal¹².

No Brasil, o Decreto 4.074/02, atualmente em vigor, provê a possibilidade de priorização dos processos de registro de produtos de baixa toxicidade e periculosidade. Espera-se que sua regulamentação e implementação promovam a sua efetiva aplicação e possam servir de estímulo à pesquisa de novas substâncias e produtos de menor impacto à saúde e ao ambiente¹².

Cabe aqui também uma reflexão: afinal, de que serve classificar toxicologicamente os agrotóxicos se isso não implica qualquer tipo de controle? Que diferença faz um produto ser Classe I ou Classe IV se pode ser recomendado, comercializado e utilizado da mesma forma e para qualquer usuário?

Não se leva em consideração que os produtos mais perigosos requerem mais conhecimento e capacidade técnica, além de exigirem melhor estrutura tecnológica para seu emprego. Classificar um agrotóxico segundo sua periculosidade possibilita uma rotulagem adequada, com informações necessárias para alertar o usuário sobre os riscos de sua utilização e os meios para controlá-los. Mas também deveria servir como parâmetro para a definição de medidas de controle e gerenciamento de riscos.

É comum alegar que os problemas provocados pelos agrotóxicos são decorrentes do uso inadequado desses produtos, pois a rigidez e evolução da legislação e do sistema de registro garantiram que os produtos colocados à disposição do usuário seriam seguros se fossem bem utilizados¹².

A importância de instrumentos legais para o controle de substâncias perigosas é indiscutível. No caso das substâncias químicas empregadas para o controle de pragas e doenças da agricultura, a chamada Lei dos Agrotóxicos, promulgada em 1989 (Lei nº7802/89), tem especial importância. Anteriormente a ela, a legislação que regulamentava o setor tinha como base um decreto promulgado 55 anos antes: o Decreto nº. 24.114, de 14 de abril de 1934, época em que os produtos organossintéticos, hoje largamente empregados, sequer eram utilizados como agrotóxicos.

9. EXPOSIÇÃO DE CRIANÇAS AOS AGROTÓXICOS

As crianças são expostas a agrotóxicos por vias ambientais, em suas casas, escolas, gramados e jardins, assim como pela alimentação e água contaminadas, e por vias ocupacionais durante sua participação nas atividades laborais da família e através do contato com os pais, após estes terem lidado com agentes químicos em atividades de trabalho²⁷.

Dessa forma, cada vez mais crianças chegam às emergências com sintomas de intoxicação. Os profissionais precisam atuar de forma rápida e objetiva para o suporte básico de vida. Para tanto, contam exclusivamente com a avaliação clínica. Não há no Grande Rio emergências públicas capacitadas para dar suporte laboratorial às intoxicações. Na busca de melhores métodos laboratoriais que se adequassem à nossa realidade, o CESTE/ENSP/FIOCRUZ (Centro de Estudo da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana), juntamente com a Universidade Federal Fluminense e Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, vem trabalhando na padronização de valores normais da atividade das enzimas butirilcolinesterase pelo método de Ellman modificado por Oliveira-Silva. A falta desses valores de referência para crianças e adolescentes se deve à origem dos trabalhos iniciais realizados em países que há muito tempo superaram a problemática do trabalho infantil na agricultura.

10. JUSTIFICATIVA

Uma série de fatores estruturais e metodológicos tem contribuído para a subnotificação quanto às intoxicações provocadas pelos agrotóxicos; dentre eles, a falta de treinamento dos profissionais de saúde. Na formação dos profissionais que vão atuar diretamente com o paciente intoxicado, como os médicos e enfermeiros, não são inseridas cadeiras básicas que ao menos venham a despertar nos estudantes o interesse pelo assunto. Todo estudante sabe, que para fazer um diagnóstico, é preciso pensar nele para ao menos incluir na lista de diagnósticos diferenciais. No entanto, diante do despreparo, o reflexo vem mais tarde na hora do diagnóstico.

O uso de drogas como oleáceo, clonidina, etanol, benzodiazepínico, barbitúrico, ou doenças como hemorragia intracraniana pontina podem cursar com miose e outras manifestações clínicas que confundam o correto diagnóstico. O envenenamento por cogumelo, como *Amanita muscaria*, é raro, mas pode dar sinais semelhantes e requerer atropina no tratamento³⁰. Esses diagnósticos são, muitas vezes, o fator de confusão nos casos das intoxicações agudas por anticolinesterásicos (carbamatos ou organofosforados).

Numa série de 20 casos de intoxicação por organofosforado e carbamatos em crianças, o diagnóstico inicial correto foi feito apenas em quatro casos. Os outros diagnósticos citados foram pneumonia por aspiração; coma a esclarecer; cetoacidose diabética; encefalopatia; traumatismo craniano; pneumonia por hidrocarboneto; aneurisma intracerebral; coqueluche; bronquite purulenta; pneumonia por vírus sincicial respiratório, levando à apnéia; crise convulsiva e, por último, shigelose. Isso demonstra a dificuldade – mesmo em

países que possuem sistema de saúde melhor que o nosso – de se pensar no correto diagnóstico desde o início, evitando-se assim a subnotificação do problema e principalmente atraso no início da terapêutica³⁰.

O principal instrumento de confirmação clínica para a exposição a estes agentes baseia-se na avaliação da redução da atividade colinesterásica no sangue.

A determinação de valores de referência específicos para os diferentes grupos populacionais torna-se fundamental para uma avaliação precisa do real impacto da utilização de agrotóxicos, tanto no meio rural quanto no meio urbano. Esses valores de referência são determinados através da dosagem laboratorial da atividade da enzima, a butirilcolinesterase. Entretanto, os valores de normalidade foram mensurados somente em adultos.

O conhecimento da ação bioquímica dos inseticidas orgnofosforados e carbamatos fez com que fossem desenvolvidos testes laboratoriais para auxiliar no diagnóstico das intoxicações por esses produtos³⁰.

Embora a dosagem dos níveis de colinesterase eritrocitária seja mais específica para o diagnóstico dessas intoxicações, a dosagem dos níveis de colinesterase plasmática é mais utilizada por ser mais prática e mais sensível, no caso das intoxicações agudas³⁰.

10. 1 Indicadores de efeito

Quando o toxicologista procura o agente intoxicante, ocorre a busca do indicador de dose interna, ou seja, da substância ou metabólito dela que causou a intoxicação. Quando se busca o mecanismo em que a substância atua, buscam-se os indicadores de efeito.

Os indicadores de efeito são ferramentas que têm como fundamento teórico determinar as alterações bioquímicas transitórias em um nível molecular em que idealmente, ao serem produzidas, não resultem em transtornos funcionais, não provoquem a ruptura da homeostase, não aumentem a susceptibilidade a outros agentes e não incapacitem o organismo a compensar novas sobrecargas do elemento original, ou seja, buscam-se efeitos definidos como não nocivos. Esses nunca devem ser confundidos com as evidências pré-clínicas, que são a manifestação de algum dano já processado.

Por princípio, os indicadores de efeito avaliam as conseqüências e não o agente causal da exposição, ou seja, no momento em que os valores dessas análises se distanciam dos valores estabelecidos como normais, representam o desfecho de um processo de exposição²⁷.

A redução da atividade da BChE plasmática constitui um indicador de exposição aguda, pois a enzima possui uma renovação relativamente rápida – fato que torna praticamente impossível a detecção de exposições crônicas através da quantificação de sua atividade colinesterásica³².

11. OBJETIVO

11.1. Objetivo geral

Implementar o diagnóstico laboratorial da intoxicação por agrotóxicos carbamatos e organofosforados.

11. 2. Objetivos específicos

1- Verificar entre crianças híidas com idades de 7 a 11 anos os valores sorológicos da atividade da enzima butirilcolinesterase;

2- Propor que essas variáveis sejam utilizadas como valores de referência no diagnóstico laboratorial das intoxicações pelos anticolinesterásicos;

3- Contribuir para conscientização dos alunos desses colégios e seus pais quanto ao uso inadequado dos pesticidas;

12. METODOLOGIA

12.1 Grupo de doadores de amostras de sangue e coleta de amostra

Foram selecionadas, no total, 93 crianças durante os anos de 2004 e 2005, na faixa etária entre 7 e 11 anos. O grupo de doadores final foi composto de 89 crianças, porque quatro tiveram que ser excluídas devido a erro na coleta do sangue. As crianças foram selecionadas das duas escolas vizinhas ao Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, moradoras do município de Duque de Caxias/Baixada Fluminense, onde foi realizada a coleta da amostra.

Inicialmente as escolas locais foram convidadas a participar do projeto, sendo solicitada autorização à direção das mesmas. O objetivo do projeto no colégio foi divulgar os riscos dos produtos domésticos que causam intoxicações nas crianças; conscientizar sobre a necessidade da precaução no armazenamento de produtos de uso diário; alertar sobre os altos índices de crianças intoxicadas no Estado do Rio de Janeiro e falar também sobre a mortalidade infantil resultante dessa exposição.

Usando terminologia simples e buscando atingir o maior número possível de responsáveis, dividiu-se o horário das palestras entre saída e chegada das crianças ao colégio. As reuniões foram realizadas no pátio, nas salas de aula, no refeitório, enfim, onde houvesse espaço físico capaz de comportar os responsáveis, que se mostraram sempre presentes, superando a expectativa.

Foi dada ênfase ao produto conhecido popularmente como chumbinho, muito usado pela população local, abordando os riscos dos raticidas comprados clandestinamente e a infração que o comprador está transgredindo. A abordagem inicial aos pais e alunos foi realizada nas palestras, com cartazes e vídeos. Para preenchimento pelos responsáveis, foram distribuídos questionários, cujo conteúdo visava à seleção dos possíveis candidatos, sendo descartados aqueles que não preencheram os requisitos.

As crianças, para participarem do trabalho, deveriam estar saudáveis ao exame, não trabalhar no meio agrícola e não estar usando medicação oral ou tópica. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento para os menores poderem participar do trabalho. E os que não sabiam ler tiveram o questionário lido pelo grupo palestrante.

Critérios de inclusão utilizados no trabalho

- Idade de 7 a 11 anos
- Não trabalhar na agricultura
-

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa periférica com seringa descartável e colocadas em dois tubos com EDTA (LILAS), com volume de 2 a 3 ml de sangue.

As coletas foram realizadas no laboratório do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes (HEAPN), com hora e data marcadas para que não houvesse prejuízo das aulas dos participantes.

Os técnicos do laboratório foram treinados pela FIOCRUZ. Durante duas semanas, estes tiveram em contato direto com o laboratório do HEAPN, orientando todos os plantonistas que estivessem envolvidos no trabalho. Detalhando a coleta o armazenamento dos tubos e o transporte até CESTEHE-ENSP. Assim, todos os plantonistas tiveram acesso às explicações mesmo que por ventura tenham faltado a um plantão.

O sangue foi colhido em duas amostras de vidro. Uma que serviu para avaliação do hemograma e outra para atividade enzimática. Os dois tubos separados foram distribuídos para:

- 1- Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, para realização do hemograma completo e análise do hematócrito e hemoglobina.
- 2- Laboratório CESTEHE-ENSP (Fundação Oswaldo Cruz), para análise da atividade BChE.

As amostras coletadas foram enviadas para FIOCRUZ, no mesmo dia, em isopor com gelo seco; sendo posteriormente congeladas conforme técnica descrita a seguir.

12.3 Determinação da atividade da enzima BChE pelo método Oliveira-Silva.

O método Oliveira-Silva²⁶ foi utilizado para a dosagem da enzima BChE (plasmática).

O método Oliveira-Silva consiste na separação do sangue para obtenção das frações plasmáticas e eritrocitárias, obtidas a partir da centrifugação das amostras a 500G durante 15'. Ambas as frações, plasma e hemáceas (papa de hemáceas), são aliqüotadas em volumes de 500µL e congeladas a -20° por 24 horas. As alíquotas de papa hemáceas são ressuspensas em tampão fosfato de sódio 0,02M, pH 7,6 (solução de hemólise na relação 1:10). Após essa etapa de congelamento, as hemáceas são submetidas a três processos de centrifugação a 400G, durante 15 min, a 8° em centrífuga refrigerada, com o intuito de se retirar a hemoglobina. Ao final de cada processo, é desprezado o sobrenadante, e as membranas de hemáceas sedimentadas são novamente ressuspensas em solução de hemólise na mesma proporção anteriormente citada. Após a terceira centrifugação, é retirado o sobrenadante e acrescentam-se 500µ de tampão fosfato de sódio 0,12M, pH 7,6 (tampão de análise) ao precipitado, obtendo-se uma suspensão denominada ghost.

Para determinação da atividade da BChE, são adicionados em tubos de análise 4,0mL de tampão de análise, 1,0 mL de solução de DNTB (5,5 dethiobis /2 – nitrobenzois acid), 2 mM 50µL de plasma e 1,0 mL de butirilcolina 9 mM. As amostras de plasma e a solução de substrato são

adicionadas somente no momento da leitura no espectrofotômetro, quando então é disparada a reação enzimática.

As alíquotas são analisadas cineticamente em espectrofotômetro a 412 nm. As absorvâncias são convertidas em μ moles de substrato hidrolisada/min/mL de amostra.

Acrescenta-se também que, para a dosagem da atividade da butiril, não é necessário o congelamento, sendo possível ser realizada logo após a centrifugação – fato que torna o método prático fácil e de valor inquestionável para a detecção nas intoxicações agudas pelos organofosforados e carbamatos, ou seja, inibidores das colinesterase.

12. 4 Criação dos valores de referência

Os valores de referência foram criados respeitando a variabilidade e a média da atividade da butirilcolinesterase de acordo com a fórmula abaixo.

Fórmula

$$VR = \mu \pm 1,645 * S$$

Onde

μ = média *S = desvio padrão

13. RESULTADOS

Durante o ano 2004 e 2005, foram selecionadas, no total, 93

Tabela 2

Análise descritiva dos níveis séricos da BChE		
N	Válidos	89
	Perdidos	4
Média		5,11
Mediana		5,10
Desvio Padrão		0,93
Faixa		4,70

Tabela

Valor de referência*	% de crianças fora dos valores de referência
6,64	5,56% (n = 5)
3,58	3,37% (n = 3)

*Onde os valores de referência citados inicialmente foram das 89 crianças dosadas

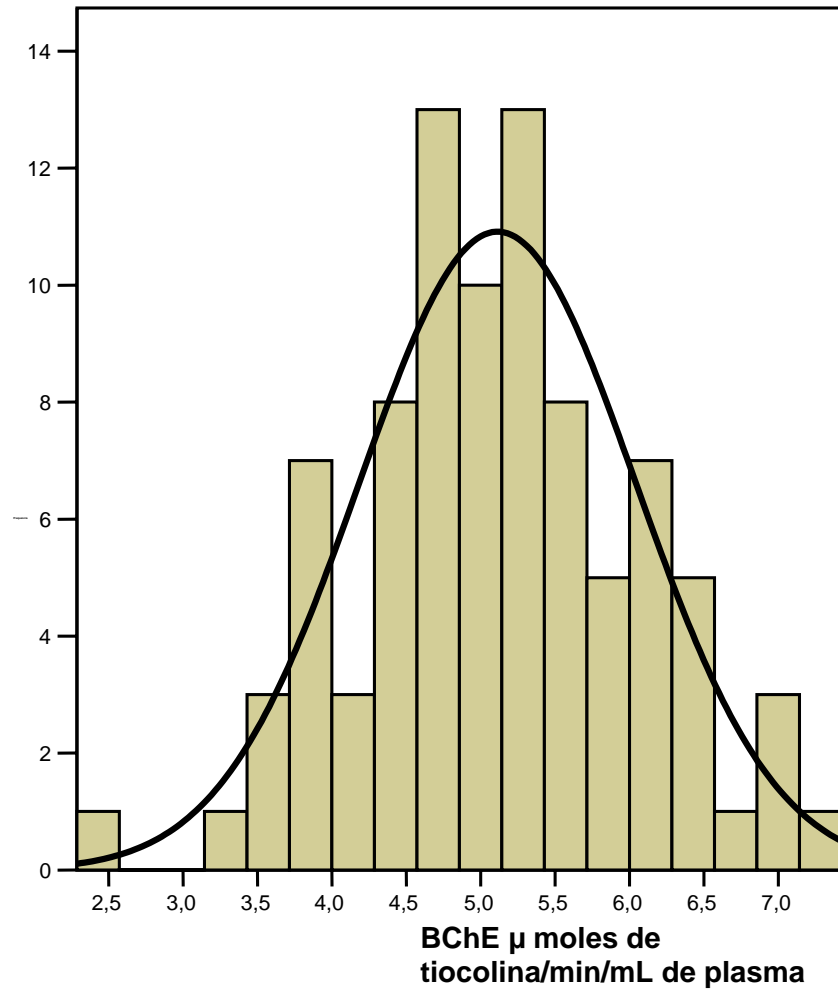


Gráfico 1

Histograma dos níveis da BChE nas 89 crianças selecionadas a priori para o estudo.

As 81 crianças que permaneceram no estudo demonstraram que as atividades séricas da BChE seguem o padrão de distribuição normal (gráfico 1) Devemos ressaltar que esse padrão de distribuição foi confirmado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, apresentando um $p > 0,05$.

Destas 81 crianças, 50,63% foram do sexo masculino e 49,37% do sexo feminino (gráfico 2). Podemos observar que mais de 80% das crianças encontram-se na faixa de 8 a 10 anos; entretanto, como não houve diferença significativa ($p > 0,05$ na análise de variância) entre as atividades séricas da BChE entre as idades, permanecemos com toda a faixa etária. Também foi realizado o teste de comparação de médias (teste T) entre os sexos e, da mesma forma, a diferença não foi significativa ($p > 0,05$). Portanto, as análises com os níveis séricos de BChE serão feitas em ambos os sexos conjuntamente.

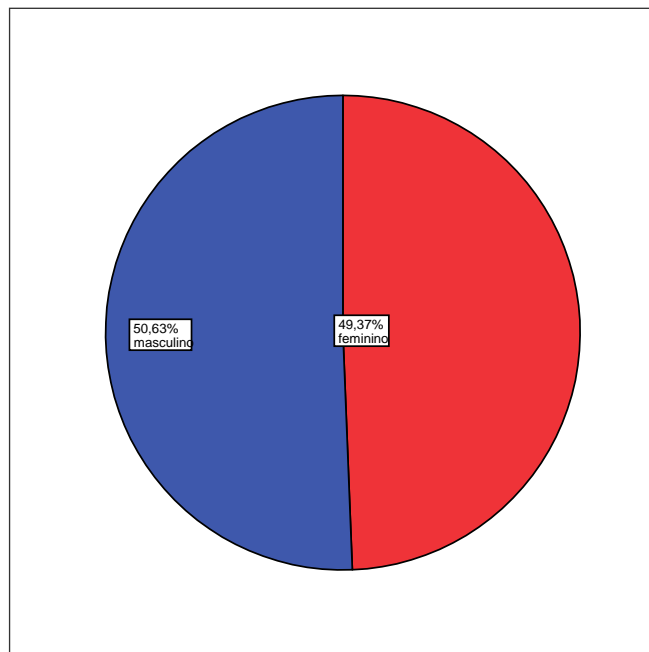
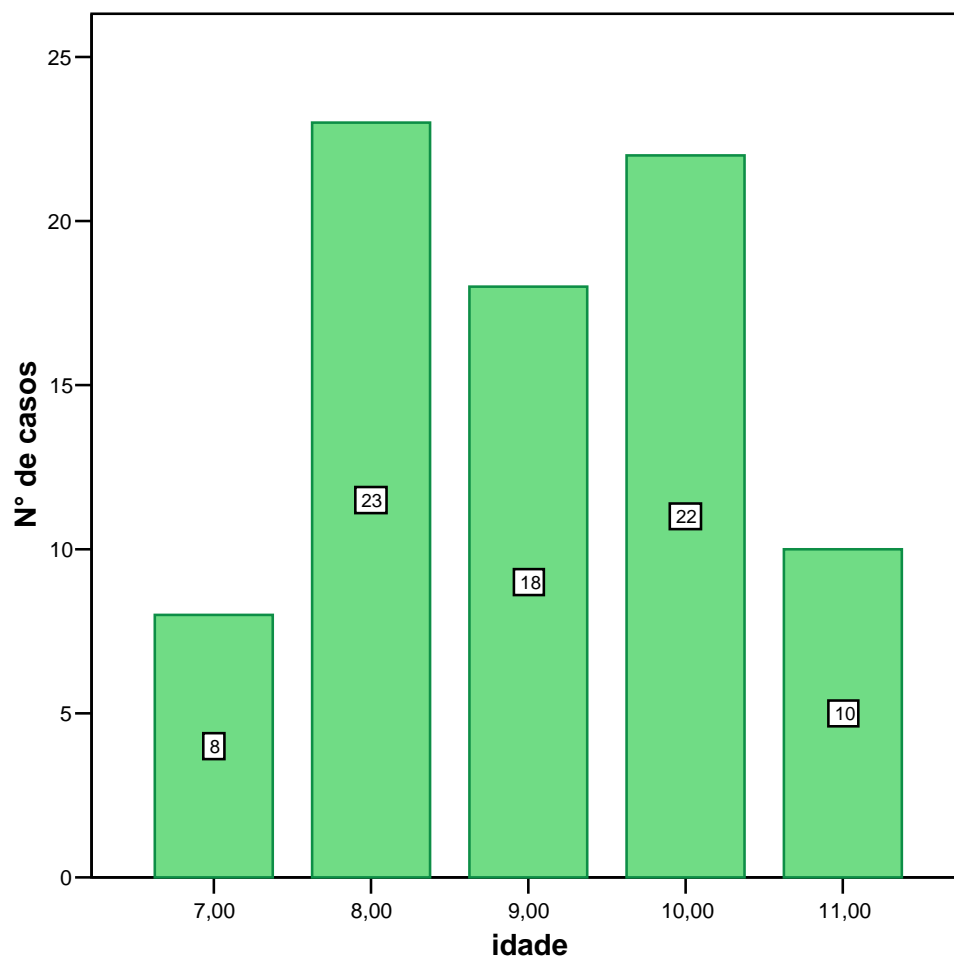


Gráfico 2 Distribuição das crianças por sexo.

Gráfico 3



Freqüência das crianças por idade.

Dessa forma, os valores de referência foram criados a partir de 81 crianças. Foram feitas novamente estatísticas descritivas da atividade dos níveis séricos da enzima BChE, demonstradas na tabela 7. A freqüência da distribuição destes níveis está demonstrada no gráfico 3.

Tabela 3

Análise descritiva final dos níveis séricos da BChE		
N	Válido	81
	Perdido	0
Média		5,07
Erro Padrão da Média		0,084
Mediana		5,10
Desvio Padrão		0,75
Mínimo		3,84
Máximo		6,30

Por fim, após terem sido realizadas estatisticamente todas as análises com o objetivo de determinar qual o tamanho amostral e posterior cálculo dos valores de referência, obteve-se uma distribuição normal, não apresentando valores aberrantes e nenhum possível fator de confusão (estes já excluídos a priori da amostra). Os valores de referência foram calculados, sendo que, para qualquer criança com um valor abaixo deste determinado, considera-se que a atividade enzimática da BChE encontra-se fora dos padrões esperados por uma população normal. VR = 3,84 e 6,30 μ moles de tiocolina/min/mL de plasma (tabela 3).

14. DISCUSSÃO

Este trabalho se propôs a padronizar a atividade da enzima butirilcolinesterase em crianças, como um dos auxílios ao diagnóstico de intoxicação aguda pelos anticolinesterásicos.

Através deste trabalho foi possível confirmar laboratorialmente os casos de intoxicação por agrotóxicos na pediatria, que internaram no Hospital Estadual Adão Pereira Nunes.

Um dos casos levou à prisão do padrasto que utilizou chumbinho no leite do seu enteado. A criança deu entrada no Centro de Terapia Intensiva pediátrico (CTI) em franca insuficiência respiratória, evoluindo para o óbito horas após internação. A constatação da redução da atividade da butirilcolinesterase plasmática pelo CESTEH foi anexada ao processo como prova do crime⁶.

Casos, como o citado anteriormente, demonstram a necessidade de um controle maior na venda e distribuição desses produtos, que hoje continuam sendo vendidos como raticidas nas praças e estações das grandes capitais do Brasil.

Não há dúvida de que o problema das intoxicações por agrotóxicos no Brasil é um assunto que ainda precisa de uma atenção maior por parte de todos. Cabe lembrar que esse não é um problema unicamente do nosso país, afinal, o mau uso desses agentes é relatado em todo mundo, como mostram os artigos citados anteriormente.

Constata-se que o desconhecimento dos efeitos a que estão expostos os agricultores leva a uma incontestável série de doenças que muitas vezes passam, no cotidiano, despercebidas. A exposição aos agentes traz conseqüências graves não somente na forma aguda, como acontece na ingestão acidental ou não, como também na intoxicação crônica, que acontece no uso a longo prazo de forma. Como exemplo, temos a maioria dos trabalhadores rurais, que atribui ao trabalho exaustivo e às baixas condições de vida a que eles estão sujeitos uma série de sintomas debilitantes, como dores de cabeça crônica, fadiga, cansaço, entre outros. Esses heróis campestres criam mecanismos próprios de sobrevivência, driblando todas as adversidades.

Este problema nacional não está setorizado no campo. As grandes metrópoles padecem de seus males na falta de estruturas de saneamento básico, e a população aciona mecanismos de defesa para tentar repor a falta de ação do Estado.

As grandes cidades hoje vêm crescer o número de pacientes intoxicados de forma aguda pelos agrotóxicos, uma vez que todas as faixas etárias são acometidas – desde os bebês, que ingerem de forma inconsciente, aos mais velhos, na tentativa de suicídio.

Vivemos, sim, uma guerra rural e urbana; em que os inimigos são a desinformação, falta de capacidade gerencial, falta de medidas enérgicas; e a vítima é a população.

14.1 Perspectivas

Dar suporte laboratorial para o profissional de saúde da rede pública de forma que a suspeita clínica de intoxicação por um anticolinesterásico possa ser confirmada ou mesmo excluída.

Direcionar educação continuada para os profissionais de saúde, principalmente aos que atuam nas grandes emergências.

Divulgar centros de informação toxicológica.

Programas emergenciais de educação para a população, visando ao esclarecimento sobre os riscos do uso inadequado dos agrotóxicos, levando o conceito de periculosidade às escolas, creches, igrejas.

É consenso que os índices de letalidade de intoxicação por organofosforados e carbamatos são alarmantes. Várias são as medidas a serem tomadas para que se reduza esse quadro. Não há como prever se esse processo poderá erradicar-se; porém, o reconhecimento da gravidade do quadro social por parte de nossas autoridades sanitárias – especialmente quando se trata da faixa etária pediátrica – é incontestavelmente a atitude determinante nesse processo.

14.2 Constatações

Durante as palestras realizadas nos colégios públicos localizados no município de Duque de Caxias, constataram-se os seguintes pontos:

1- Todos os responsáveis, de alguma forma, já tinham tido contato com a substância chamada chumbinho, que acreditavam ser um veneno para matar rato.

2- A aquisição do chumbinho não era problema; os pais relataram que podiam comprar o produto sem qualquer dificuldade, principalmente no centro de Duque de Caxias.

3- Não havia idéia sobre a ilegalidade da compra e venda dessa substância.

4- Os pais e os professores não conheciam os números sobre intoxicação na infância, como também não havia discussão sobre normas de prevenção dos acidentes domésticos.

5- Os pais ficaram chocados ao assistirem a imagens sobre as crianças internadas na UTI devido à intoxicação por chumbinho.

6- A idéia popular de que o veneno chumbinho é bom e é eficaz, aparentemente, faz parte da cultura local. As principais alegações recaem sobre o saneamento básico precário e a falta de ação dos agentes sanitários.

7- Não se constatou nenhuma ação que coibisse a venda do chumbinho por parte das autoridades locais.

No Hospital Estadual Adão Pereira Nunes foi bem recebida a opção de um exame laboratorial para ajudar no diagnóstico da intoxicação por anticolinesterásico, tanto pelos profissionais da assistência clínica, como pelos técnicos do laboratório que participaram do treinamento para a dosagem da atividade enzimática propiciada pelos técnicos do CESTH/FIOCRUZ.

15. PROTOCOLO ÉTICO

Os responsáveis receberam o termo de consentimento, que esclarece o objetivo do trabalho e sua metodologia.

O trabalho foi submetido à Comissão de Ética Médica do HEAPN, com aprovação.

O trabalho foi autorizado pela secretaria e direção das escolas.

Os recursos foram disponibilizados pela Fundação Oswaldo Cruz, que considera este trabalho estratégico para saúde pública.

Projeto aprovado pela ENSP/03.

16. CONCLUSÕES

* O método Oliveira-Silva é rápido, prático e de fácil implementação, necessitando de volumes menores de 500µl de sangue para aferição.

* A não existência de parâmetros de referência para o diagnóstico de intoxicação por na faixa etária pediátrica, permite que os valores obtidos neste trabalho sirvam como padrão-ouro.

* Os valores de referência da butirilcolinesterase, a fim de serem aplicados em uma população exposta na faixa etária de 7 a 11 anos, é de 3,84 a 6,30 µmoles de produto/min/ml de plasma pelo método Oliveira-Silva.

17. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1 - BRASIL. Decreto nº 98.816, de 11 de janeiro de 1990. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?mode=PRINT_VERSION&id=... Acesso em 05 out. 2006.)
- 2 - CALDAS, Luiz Querino de Araujo. Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bupiridílicos e piretróides. Rio de Janeiro, 2000
- 3 - CEPESC. Centro de Pesquisas em Saúde Coletiva. Estimativa da incidência de intoxicações por chumbinho no Estado do Rio de Janeiro. CONSEMA nº 21, 2002.
- 4 – CORRÊA, Cristiana L.; ZAMBRONE, Flávio A. D.; CAZARIN, Karen C.C. Intoxicação por chumbinho: um desafio para o diagnóstico clínico e para o tratamento. Revista Brasileira de Toxicologia, 17(2), 71-78, 2004.
- 6 - FALCONIERE, C. L et al. Levantamento de Casos de Intoxicação por Carbamato no CETIPE Hospital Estadual Adão Pereira Nunes (HEAPN) Rio de Janeiro HEAPN, 2002 (mimeo.)
- 9 - FERNANDES, Vagner. Veneno movimenta comércio ilegal. Jornal do Brasil, Rio de Janeiro, 9 jul. 2001. Cidade, Caderno B.
- 11 – FREIRE, Marina Moreira. Intoxicação humana por agrotóxico: estudo dos casos notificados de intoxicação no estado do RJ. Rio de Janeiro, 2004.
- 12 – GARCIA, Eduardo Garcia; BUSSACOS, Marco Antonio; FISCHER, Frida Marina. Impacto da legislação no registro de agrotóxicos de maior toxicidade no Brasil. Revista de Saúde Pública. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-891020050005000... Acesso em 26 out. 2006.
- 14 - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) 2002. População residente no ano de 2001 segundo PNAD (Pesquisa Nacional por amostra de Domicílios). Disponível na internet via URL: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp?z=t&o=2>
- 15 - JENSEN, F. S. et al. Identification of human plasma cholinesterase variants in 6.688 individuals using biochemical analysis. Sandinavica Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1995:39:157-162
- 16 - KHUSH, G. S. Green revolution: the way forward. Nature Reviews Genetics, v.2, n.10, p. 815-822, 2001.

- 17 - LARINI, L. Toxicologia dos praguicidas. São Paulo: Manole, 1999
- 20 - MAGALHÃES, Andréa F. A. et al. Uso carbamato “chumbinho” por via vaginal na tentativa de abortamento: Relato de um caso clínico. BIREME/OPAS/OMS - Lilacs. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>. Acesso em: 21 out. 2006. (Rev.para.med;14(1):77-9;jan.-abt.2000
- 22 - MENDONÇA, Reginaldo T.; MARINHO, Jaqueline L. Discussão sobre intoxicações por medicamentos e agrotóxicos no Brasil de 1999 a 2002. Revista Eletrônica de Farmácia. Vol 2(2), 45-63, 2005
- 23 - MORAES, Ana Cláudia Lopes de. Contribuição para o estudo das intoxicações por carbamatos: o caso do chumbinho no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1999. 111f. Tese (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 1999.
- 25 - MORETTO, A. Experimental and Clinical Toxicology of Anticholinesterase Agents. Toxicology Letters, v. 102-103, p. 509-513, 1998
- 26 – Nelson e col. 2001
- 27 - PERES, F.; MOREIRA, J. C. É veneno ou é remédio? Agrotóxicos Saúde e Ambiente.1.ed. Rio de Janeiro. Ed. Fiocruz, 2003.
- 28 - PINHEIRO, S.; NASSER, Y.; LUZ, D. A agricultura ecológica e a máfia dos agrotóxicos no Brasil. Rio de Janeiro: Edição dos autores, 1998.
- 29 - RAGOUCY-SEGLER, C et al. Aldicarb poisoning. Hum Exp Toxicol;19(12):657-62,2000Dec)
- 30 - ROSATI, José Luis Reis et al. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. JBM, Vol 69 nº3, setembro, 1995.
- 31 - ROSATI, José Luís Reis et. al. Pancreatite em intoxicações por “chumbinho”.Arq brás.Med,72(1):9-11,1998
- 32 - SILVA, Jefferson José Oliveira da. A utilização das colinesterases na avaliação da exposição humana a agrotóxicos. Novas perspectivas para antigas ferramentas. São Paulo, 2004. 69f. Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2004.
- 34 - SOARES, W.; ALMEIDA, R.; MORITZ, V. R.; MORO, S. Trabalho rural e fatores de risco associados ao regime de uso de agrotóxicos em Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, v. 19, n.4, p. 1117-1127, Ago 2003.
- 36 – WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO/UNEP). Public health impact of pesticides used in agriculture. Geneva, 1990

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)