

**BÁRBARA MOREIRA DE CARVALHO SILVA
ISABELA BELIDO ELIAS DA SILVA
LAÍS DE CASTRO BATISTA**

**INTOXICAÇÃO POR COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS: FORMAS DE
TRATAMENTO.**

**Ribeirão Preto
2020**

**BÁRBARA MOREIRA DE CARVALHO SILVA
ISABELA BELIDO ELIAS DA SILVA
LAÍS DE CASTRO BATISTA**

**INTOXICAÇÃO POR COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS: FORMAS DE
TRATAMENTO.**

Trabalho de conclusão do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Barão de Mauá como requisito para a obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Me. Ana Rosa Crisci

**Ribeirão Preto
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

148

Intoxicação por compostos organofosforados: formas de tratamento/
Bárbara Moreira de Carvalho Silva; Isabela Belido Elias da Silva; Laís de
Castro Batista - Ribeirão Preto, 2020.

26p.

Trabalho de conclusão do curso de Ciências Biológicas do Centro
Universitário Barão de Mauá

Orientador: Ana Rosa Crisci

1. Organofosforado 2. Tratamentos 3. Humano I. Silva, Bárbara Moreira de
Carvalho II. Silva, Isabela Belido Elias da III. Batista, Laís de Castro IV.
Crisci, Ana Rosa V. Título

CDU 631.8

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB⁸ 9878

**BÁRBARA MOREIRA DE CARVALHO SILVA
ISABELA BELIDO ELIAS DA SILVA
LAÍS DE CASTRO BATISTA**

**INTOXICAÇÃO POR COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS: FORMAS DE
TRATAMENTO.**

Trabalho de conclusão do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Barão de Mauá como requisito para a obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Me. Ana Rosa Crisci

Data de aprovação: 02 / 12 / 2020

BANCA EXAMINADORA

Me. Ana Rosa Crisci
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

Dra. Lúcia Lopes
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

José Norberto Bazon
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

**Ribeirão Preto
2020**

Dedicamos este trabalho aos nossos pais.

AGRADECIMENTO

Gostaríamos de agradecer nossa orientadora professora mestra Ana Rosa Crisci, pelo auxílio e oportunidade em sermos suas orientandas. Agradecemos aos professores e a coordenadora do curso professora Andrea Cristina Tomazelli por todo incentivo.

Agradecemos pelo apoio e carinho de nossas famílias e amigos. Principalmente por nosso trabalho em equipe, apoio e perseverança ao elaborar o trabalho.

“O homem é parte da natureza e a sua guerra contra a natureza é, inevitavelmente, uma guerra contra si mesmo”.

(Rachel Carson)

RESUMO

Os pesticidas organofosforados inibem a enzima acetilcolinesterase, responsável por catalisar a quebra do neurotransmissor acetilcolina, o que acarreta hiperestimulação colinérgica e pode levar à morte. Estes compostos são utilizados mundialmente na agricultura, e em alguns casos, usados como armas químicas, causando inúmeras mortes intencionais e acidentais. O tratamento padrão atual, por meio do uso de oximas e atropina, apresenta ineficácia, em alguns casos, por não causar a atropinização necessária para a desintoxicação mesmo quando utilizado em excesso, fazendo necessário o desenvolvimento de novas formas de tratamento. Neste trabalho foram levantados estudos clínicos alternativos para o tratamento da intoxicação por OF como, a combinação de atropina e glicopirrolato, anisodamina e HESA-A. A partir de diferentes casos clínicos utilizando estes tratamentos, foi selecionado aquele com melhor resposta demonstrando a maior taxa de sobrevivência e efeitos colaterais mais leves. Dentre os três tratamentos analisados, a anisodamina foi o que apresentou respostas mais satisfatórias, com efeitos colaterais mais amenos e menor período de estadia hospitalar.

Palavras-chave: Organofosforado. Tratamentos. Humano.

ABSTRACT

Organophosphate pesticides inhibit the enzyme acetylcholinesterase, responsible for catalyzing the breakdown of the neurotransmitter acetylcholine, causing cholinergic hyperstimulation that can lead to death. These compounds are used worldwide in agriculture, and in some cases, used as chemical weapons, causing numerous intentional and accidental deaths. The current standard treatment, through the use of oximes and atropine, is ineffective in some cases because it does not cause the atropinization necessary for detoxification even when used in excess, making it necessary to develop new forms of treatment. In this work, alternative clinical studies were investigated for the treatment of OF poisoning, such as the combination of atropine and glycopyrrolate, anisodamine and HESA-A. Among different clinical cases using these treatments, the only one with the best response was selected, demonstrating the highest survival rate and mildest side effects. Between the three treatments analyzed, anisodamine was the one that showed the most satisfactory responses, with milder side effects and shorter hospital stay.

Keywords: Organophosphates. Treatment. Human.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Organofosforados	11
1.2 Colinesterase	12
2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO	13
2.1 Síndrome Colinérgica.....	13
2.2 Síndrome intermediária.....	13
2.3 Polineuropatia tardia.....	14
3 MEDIDAS GERAIS.....	15
3.1 Medidas específicas	15
3.1.1 Oximas	15
3.1.2 Atropina e glicopirrolato.....	16
3.1.3 Anisodamina.....	16
3.1.4 HESA-A	16
4 METODOLOGIA.....	18
4.1 Pesquisa bibliográfica.....	18
5 RESULTADOS	19
5.1 Atropina e glicopirrolato	19
5.2 Anisodamina	19
5.3 HESA-A.....	20
6 DISCUSSÃO.....	21
7 CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

Pesticidas são compostos químicos utilizados ampla e mundialmente com função de controle de pragas em lavouras, para diminuir o prejuízo econômico do produtor levando um produto com preço mais razoável à mesa do consumidor (COOPER *et al.*, 2007); além disso aproximadamente 40% da comida mundial é perdida todos os anos por causa de ervas daninhas, pragas e doenças (SURATMAN *et al.*, 2015).

No Brasil o uso de agrotóxicos se iniciou na década de 60, de forma obrigatória juntamente com o uso de adubos e fertilizantes. Com a utilização excessiva o país passou a ser um dos líderes, sendo o oitavo maior consumidor de agrotóxicos no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), são registradas 20 mil mortes por ano devido ao consumo de agrotóxicos (INCA, 2019; MOUDGIL *et al.*, 2018).

Os mais utilizados são os pesticidas organofosforados (OF), tendo mais de 100 compostos conhecidos e usados em lavouras; por mais prático e economicamente viável que seja, o equilíbrio entre os benefícios de seu uso e seus possíveis efeitos colaterais, principalmente com o uso na agricultura, devem ser considerados.

As principais vias de contaminação humana são, via ocupacional, por intermédio do manuseio do produto, via ambiental pela distribuição e dispersão no meio ambiente e via alimentar com a ingestão de água e alimentos contaminados. Também são responsáveis por mais de 2/3 das mortes por intoxicação, ou seja,

250.000 mortes por ano, além de representar 30% dos suicídios no mundo por meio de autointoxicação (CAVALCANTI *et al.*, 2016).

Pesticidas organofosforados são danosos pois inibem as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), e produzem maior número de espécies reativas de oxigênio – EROS (do inglês *reactive oxygen species*) (OGUT *et al.*, 2015), estas espécies reativas de oxigênio são compostos originários a partir do metabolismo aeróbico, podem interagir com componentes celulares, ocasionar danos por acúmulo oxidativo e provocar a morte celular ou encurtamento do tempo de vida.

A acetilcolinesterase é uma enzima que catalisa a quebra da acetilcolina,

e é vital para o equilíbrio da transmissão neural de estímulos. Essa inibição leva ao acúmulo do neurotransmissor acetilcolina nas fendas sinápticas levando à ativação excessiva da via colinérgica, resultando em neurotoxicidade (ALKAHTANE *et al.*, 2020).

O uso desenfreado do pesticida e a exposição a ele podem resultar em intoxicação aguda, levando a sintomas muscarínicos (bradicardia, dispneia, visão turva e náuseas), nicotínicos (sudorese, câibras, taquicardia e tremores), problemas no sistema nervoso central (SNC), aborto e posteriormente a morte, sendo os trabalhadores rurais os mais afetados.

O monitoramento, quando o diagnóstico de intoxicação por organofosforado é incerto, é feito via dosagens das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) do sangue. Estas enzimas são marcadores biológicos de exposição crônica ou aguda e em pacientes intoxicados aparecem em níveis menores (BARTH *et al.*, 2010).

No Brasil, há o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) responsável pela divulgação e registros de casos de intoxicação e envenenamento humano. Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATS) também orientam a população e profissionais da área da saúde sobre os procedimentos utilizados em casos de intoxicação (MARQUES *et al.*, 2016).

Atualmente existem diversos tipos de tratamento, sendo os mais utilizados a atropina e pralidoxima. Além disso, existem diversos tratamentos em estudo, como o antioxidante N-Acetilcisteína (NAIME, 2017; KHERADMANDI *et al.*, 2019), Anisodamina (YING *et al.*, 2001; EISENKRAFT *et al.*, 2016), HESA-A (MOUSAVI *et al.*, 2020), combinação de atropina com glicopirrolato (ARENDSE *et al.*, 2009), cloreto de magnésio (AJILORE *et al.*, 2018), galantamina e pralidoxima (ALBUQUERQUE *et al.*, 2006; MOUDGIL *et al.*, 2018) como potenciais reativadores da acetilcolinesterase. Muitos desses são ensaios clínicos ou estudos *in vitro* visando melhor conhecimento das ações desses pesticidas no organismo.

Este trabalho teve como objetivo, investigar alguns dos diferentes tratamentos existentes para a exposição a pesticidas organofosforados em humanos, responsável por mais de 80 % das hospitalizações relacionadas a pesticidas, por ser um problema comum que resulta em várias mortes por ano. Sabe-se que o tratamento padrão é eficaz até certo período de tempo, o que faz necessário a pesquisa por tratamentos complementares ou inovadores. Dessa forma os estudos foram

comparados e foi determinado o mais eficaz em relação à maior taxa de sobrevivência e efeitos colaterais mais amenos.

1.1 Organofosforados

Segundo SANTOS *et al.* (2007, p. 159) “Os primeiros compostos organofosforados foram preparados por alquimistas na Idade Média, mas seu estudo sistemático teve início no século XIX por Lassaigne em 1820 [...]”.

Historicamente os OF surgiram na década de 40, mas só foram introduzidos nas décadas de 60 e 80, juntamente com outras classes de pesticidas. Sua utilização era voltada para a proteção agrícola, uso industrial, domiciliar e ambiental.

Atualmente, os OF são muito utilizados no Brasil nas lavouras e para o controle de endemias. Os mais afetados pela intoxicação são os trabalhadores rurais, devido à falta de orientação e informação a respeito da toxicidade do produto, manuseio e do uso correto do equipamento de proteção individual (EPIs).

Por serem lipossolúveis, apresentam altos riscos à saúde humana. Os OF são absorvidos pelas mucosas via respiratória e trato gastrointestinal. São metabolizados rapidamente gerando metabólitos hidrossolúveis, fazendo com que os compostos se tornem ativos, com um alto grau de toxicidade. Desse modo, são distribuídos para todos os tecidos incluindo o SNC, sendo encontradas altas concentrações no fígados e rins.

Seu mecanismo de ação é baseado na inibição irreversível da enzima AChE nas sinapses químicas e da enzima BChE no plasma. A inibição das enzimas causa um acúmulo de acetilcolina, levando a hiperestimulação dos receptores colinérgicos do SNA (sistema nervoso autônomo), SNC (sistema nervoso central) e nas junções musculares.

Os principais sintomas causados pela intoxicação por OF são: taquicardia, febre, confusão, delírios, insuficiência respiratória, coma, tremores, sudorese, podendo causar neuropatia tardia e morte.

O quadro clínico desses pacientes começa após 1 a 2 semanas pós-exposição aguda ou crônica, se iniciando por perda de força, parestesias, fadiga dos membros inferiores e câibras. Posteriormente, surgem transtornos da marcha que podem evoluir para paralisia. Mesmo após o cessamento de exposição pode haver

uma melhoria, porém raramente há uma recuperação completa da função (SILVA, 2015 *apud* GUEVARA *et al.*, 1995).

Alguns OF, podem inibir uma enzima denominada neurotoxicoesterase, presente nos músculos, cérebro, linfócitos e coluna espinhal, que causa uma condição atípica, a neuropatia periférica tardia, 15 dias após a intoxicação aguda por OF.

Cerca de 80% a 90% dos compostos OF absorvidos são eliminados em até 48 horas, através da urina e fezes (MARQUES, 2005). Segundo Alonzo e Corrêa (2002, p.40 *apud* Marques 2005) uma pequena parte dos compostos e as formas ativas (oxons) são eliminadas na urina, sem modificações.

1.2 Colinesterase

A colinesterase é a enzima responsável pela degradação do neurotransmissor acetilcolina, localizado nas terminações nervosas pré-ganglionares, pós-ganglionares, junção neuromuscular e em sinapses do SNC.

O neurotransmissor acetilcolina é de ação rápida, e na presença da enzima acetilcolinesterase é sintetizado no terminal pré-sináptico da coenzima A.

Durante a transmissão sináptica na fenda sináptica, na presença da enzima acetilcolinesterase há a liberação do neurotransmissor acetilcolina que é rapidamente hidrolisado em colina e acetato. A colina é levada de volta para o terminal pré-sináptico onde será utilizada na síntese de uma nova molécula de acetilcolina.

Portanto, a quebra da acetilcolina em colina e acetato permite que o neurônio colinérgico retorne ao seu estado de repouso, evitando a transmissão excessiva de acetilcolina.

Quando há intoxicação por OF, ocorre a inibição das enzimas AChE eritrocitária e BChE plasmática levando ao acúmulo do neurotransmissor acetilcolina nas fendas sinápticas. Este acúmulo gera a Síndrome Colinérgica, ou seja, a hiperestimulação do músculo esquelético, liso e glândulas secretoras

2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO

A intoxicação por OF é caracterizada pela manifestação de três síndromes: síndrome colinérgica, síndrome intermediária e polineuropatia tardia.

2.1 Síndrome Colinérgica

Ocorre após a absorção do pesticida no organismo, no decorrer de horas ou dias de exposição. É caracterizada pela excessiva estimulação dos receptores muscarínicos e/ou nicotínicos, causada pelo acúmulo do neurotransmissor acetilcolina nas fendas sinápticas.

Na estimulação dos receptores nicotínicos, os sintomas são: fraqueza muscular generalizada, paralisia, tremores, taquicardia, hipertensão arterial, insuficiência respiratória e câimbras. Nos receptores muscarínicos, os sintomas são: náuseas, vômitos, diarreia, miose, sialorreia, broncorreia, bradicardia, hipotensão, cólicas abdominais e lacrimejamento.

Há casos em que ambos os receptores são estimulados ao mesmo tempo o que compromete o sistema nervoso central, acarretando sintomas como, confusão, convulsões, ansiedade, tremores, cefaleia, depressão do centro respiratório e, finalmente, pode levar ao coma (SOUSA, 2009).

2.2 Síndrome intermediária

As manifestações clínicas, como fraqueza muscular proximal e falência respiratória tardia pela intoxicação por OF, segundo Sousa (2009, p. 53) "...foi denominada Síndrome Intermediária porque as manifestações apareciam entre o final dos sintomas da crise de intoxicação aguda e o início da polineuropatia". Ocorre após a crise colinérgica aguda em 20 a 50% das intoxicações por OF e depende do grau e duração da intoxicação (MARQUES, 2005). A sintomatologia é caracterizada pela falência respiratória, fraqueza dos músculos da face, dificuldade em mexer pescoço e cabeça, dificuldade para deglutir, fraqueza nas extremidades e arreflexia. Entretanto, nesta fase da intoxicação os sintomas não têm relação com a atividade da enzima colinesterase.

2.3 Polineuropatia tardia

Também conhecida como neuropatia sensitivo motora ou neurotóxica tardia é uma síndrome relacionada a inibição da enzima esterase, denominada colinesterase neurotóxica. Geralmente aparece de uma a três semanas após a exposição a pesticidas OF (merfós, triclorvon, clorpirifós, acefato, mipafós, leptofós, metamidofós e merfós) independente da via de contaminação.

A sintomatologia inicial é caracterizada pela sensibilidade e queimação das extremidades superiores e posteriores seguida de dores musculares, fraqueza distal progressiva, ataxia e em casos graves, paralisia completa, dificuldades respiratórias e morte.

A recuperação desta síndrome é possível, mas ocorre de forma incompleta e lenta, por semanas ou meses (SOUSA, 2009).

3 MEDIDAS GERAIS

Ao reparar nos sintomas, o indivíduo deve se encaminhar ao hospital onde ocorrerá sua descontaminação por meio da remoção de roupas e calçados e a limpeza da pele e dos cabelos com água e sabão por até 30 minutos (SILVA, 2015). Em casos de ingestão do OF, em até 24 horas é realizada lavagem gástrica com administração de carvão ativado e posteriormente a infusão de um catártico salino (sulfato de sódio). O carvão ativado atua adsorvendo as moléculas tóxicas, diminuindo a quantidade da substância no sistema digestório e o sulfato de sódio minimiza a absorção das substâncias e agiliza a passagem do OF no organismo.

De casos leves a moderados é utilizado o fármaco diazepam (10 mg), que age no SNC inibindo a ação dos OF o que diminui, qualquer ansiedade associada a exposição ao pesticida.

Já em casos graves, deve-se avaliar e manter as funções respiratórias e cardiovasculares. Pois, uma boa oxigenação evita o aparecimento de convulsões e posteriormente morte. E, no caso de pacientes em coma, deve ser feita intubação orotraqueal e ventilação mecânica, quando necessário (HURTADO, 2005 *apud* REBELO, 2006).

3.1 Medidas específicas

Medidas utilizadas para o tratamento da intoxicação por compostos OF.

3.1.1 Oximas

Atualmente são utilizadas cinco oximas piridínicas para uso clínico como, a pralidoxima, trimedoxima, obidoxima, HI-6 e HLö-7 para a intoxicação por OF. No entanto nenhuma apresenta atividade satisfatória quando utilizadas contra diferentes agentes neurotóxicos. Apresentando maior eficiência quando associadas a OFs específicos.

Além de possuírem baixa penetração na barreira hematoencefálica e ação nucleofílica ineficiente. Segundo CAVALCANTI *et al.* (2016, p.746) ao se aproximar do OF a oxima estabelece uma reação de competição com o aminoácido serina da AChE, a partir da ligação da oxima ao OF acontece o rompimento da

ligação e a enzima é reativada.

3.1.2 Atropina e glicopirrolato

A atropina é um inibidor dos sintomas muscarínicos, no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. É um fármaco encontrado em hospitais, que possui ação rápida sendo facilmente titulável (SILVA, 2015).

O brometo de glicopirrônio é um composto antimuscarínico de amônio quaternário com efeitos periféricos semelhantes aos da atropina. Por ser sintético, não atravessa a barreira hematoencefálica causando menores efeitos no sistema nervoso central do que a atropina, diminuindo o risco de inibição vagal do coração e reduzindo a produção de secreções brônquicas, salivares, sudoríparas, entre outras (GLYCOPYRRONIUM BROMIDE, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2016).

3.1.3 Anisodamina

A anisodamina é um alcaloide da família belladonna, assim como outros compostos dessa família, é antagonista colinérgico muscarínico não seletivo relacionado estruturalmente à atropina e escopolamina. Esse composto tem sido utilizado na medicina chinesa há muito tempo como forma de potencializar a microcirculação sanguínea em pacientes em estado de choque e como tratamento em casos de intoxicação por organofosforados.

É um antagonista muscarínico que apresenta efeitos similares a outros tratamentos existentes para a intoxicação por organofosforados, como a atropina e a escopolamina, porém em diversos estudos a anisodamina demonstrou efeitos colaterais reduzidos, se tornando uma potencial forma de tratamento quando combinado com outros compostos (EISENKRAFT *et al.*, 2016).

Portanto as propriedades anticolinérgicas juntamente com as ações antioxidantes da anisodamina demonstram potencial valor para as terapias nos casos de intoxicação por Organofosforados.

3.1.4 HESA-A

Há estudos de novos compostos, que podem ser utilizados como auxiliares no tratamento da intoxicação por organofosforados, dentre os quais HESA-A, uma

droga herbal-marinha natural.

É um medicamento fitoterápico marinho com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (AHMADI *et al.*, 2005b; ALIZADEH *et al.*, 2009; AHMADI *et al.*, 2009; BARIKBIN *et al.*, 2010; MEHRBOD *et al.*, 2014 *apud* MOUSAVI *et al.*, 2020). Em sua composição são combinados compostos orgânicos como, *Carum carvi* (cominho persa), *Penaeus latisculatus* (camarão rei) e *Apium graveolens* (aipo), que contêm constituintes de aminoentraquinona e 5% de água (MOALLEM *et al.*, 2010 *apud* MOUSAVI *et al.*, 2020), compostos minerais e uma pequena porcentagem de elementos raros como, selênio, estrôncio, zinco, cromo e molibdênio. Por possuir estas propriedades, o medicamento apresenta efeitos úteis como tratamento auxiliar para algumas doenças.

4 METODOLOGIA

Para este trabalho foi utilizada a pesquisa bibliográfica para atingir os objetivos propostos.

4.1 Pesquisa bibliográfica

Foram utilizadas diferentes bases de dados para o levantamento bibliográfico, Google Acadêmico, Scielo, PubMed, EBSCO utilizando as palavras-chave organofosforado, tratamentos, humano. As buscas também foram realizadas com palavras-chave na língua inglesa: organophosphates, treatment, human.

A partir da pesquisa nas bases de dados, foram levantados 40 artigos, sendo selecionados artigos publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola como referências para esse trabalho por sua utilidade à temática estudada. Os artigos selecionados nessa pesquisa bibliográfica tiveram sua data de publicação entre os anos de 1993 e 2020. Um critério de seleção para as publicações utilizadas nesse estudo foi a inclusão de artigos relacionados à pesquisa em humanos.

5 RESULTADOS

Neste tópico serão apresentados os resultados dos artigos selecionados e estudos clínicos, visando o tratamento com melhores resultados.

5.1 Atropina e glicopirrolato

De acordo com o estudo realizado no Hospital Acadêmico Tygerberg (TAH), entre 2003 e 2006, o glicopirrolato foi administrado com atropina para tratamento de intoxicação por organofosforado (ARENDSE *et al.*, 2009). Nesse estudo, 53 pacientes foram confirmados com intoxicação por OF, dos quais 30 homens e 23 mulheres, com 1 óbitos. As 47 intoxicações intencionais foram tratadas na UTI com atropina, mostrando sinais tardios de intoxicação, enquanto 6 pacientes com intoxicação acidental foram tratados na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), recebendo uma pílula de atropina imediatamente após a chegada ao hospital.

Para diminuir os sintomas muscarínicos, todos os pacientes receberam uma infusão de 15 mg de atropina com 7,5 mg de glicopirrolato. Com o tratamento notou-se que houve uma diminuição na taxa de mortalidade, comparada aos anos anteriores. Mesmo não ocorrendo a redução da intoxicação por atropina sugerida no estudo, os pesquisadores constataram que a gravidade da intoxicação por atropina foi um pouco menor.

5.2 Anisodamina

Como um antagonista colinérgico, a anisodamina é capaz de inibir a ativação excessiva da via colinérgica, estimular o centro respiratório, reduzir a hipersecreção e controlar o espasmo de músculos lisos. Em um estudo de caso, uma paciente com intoxicação severa por OF apresentou piora após 4 h pós-administração de 5 mg de atropina conjuntamente com 1 g de cloreto de pralidoxima. A paciente então passou por intubação e ventilação mecânica (WANG *et al.*, 2014).

Após 22 h de tratamento e 960 mg totais de atropina, a paciente não demonstrou melhora tornando necessária a administração de anisodamina. Após 4 h do início do tratamento com anisodamina com 0,5 g de pralidoxima, a atividade da acetilcolinesterase foi restaurada para 75% do intervalo normal e a concentração dos

gases sanguíneos também se normalizou. Essa paciente prosseguiu com o tratamento com anisodamina sendo extubada em 5 dias e no dia 9 recebeu alta do hospital.

Além desse caso, também foi notada a ação superior da anisodamina em um estudo clínico com 64 pacientes apresentando intoxicação por OP que não atingiram atropinização com o tratamento padrão utilizando a atropina. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, sendo que em um deles o tratamento com atropina foi contínuo (36 pacientes) e no outro foi introduzido o tratamento com anisodamina (28 pacientes). Nele foi notada uma atropinização mais rápida de 24.3 ± 4.3 h, enquanto no grupo utilizando atropina a atropinização levou 29.2 ± 7.0 h. Além dessa evidência, o grupo utilizando anisodamina mostrou menor estadia no hospital, 1.1 ± 2.5 dias enquanto o grupo que continuou o tratamento padrão com atropina teve uma taxa de estadia hospitalar de 6.9 ± 2.3 dias (WANG *et al.*, 2014).

5.3 HESA-A

Segundo Mousavi *et al.* (2020) de acordo com testes laboratoriais bioquímicos e toxicológicos houve um resultado significativo na dosagem de ureia sérica com a utilização do HESA-A. Foram avaliadas as dosagens de atropina e pralidoxima, a taxa de acesso dos pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), número de dias hospitalizados, a utilização de respiradores e a taxa de mortalidade.

Como resultado, as taxas de hospitalização e acesso a UTI foram similares entre os dois grupos, a utilização da droga não teve nenhum efeito adverso importante e não houve a redução das taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, a utilização da droga HESA-A como tratamento auxiliar na intoxicação aguda por organofosforados não é útil.

6 DISCUSSÃO

O tratamento padrão para intoxicação por compostos OF é baseado na atuação de oximas, como pralidoxima juntamente com atropina e diazepam ao atuar na reativação da acetilcolinesterase.

A atropina possui efeito anticolinérgico e geralmente é usada com a pralidoxima, que age como um reativador da acetilcolinesterase. O diazepam administrado com estas duas drogas, reduz convulsões, evita arritmia cardíaca e previne danos ao SNC.

Uma das motivações para a busca de outras formas de tratamento são as consequências devido ao uso destas drogas. A atropina mostrou ação tóxica em diversos pacientes e em alguns casos, foi apresentada dificuldade de ocorrer a atropinização, mesmo em altas doses. O uso da oxima sem outras drogas pode intensificar os sintomas de fraqueza muscular, causados pela inibição da acetilcolinesterase enquanto ocorre a ligação da droga com a enzima, para reativá-la (CERVANTES *et al.*, 2019).

Após pesquisas sobre diferentes tratamentos utilizados atualmente em humanos, excluindo o tratamento padrão, o glicopirrolato diminuiu a gravidade de intoxicação por atropina e a taxa de mortalidade em diversos artigos.

Já o medicamento fitoterápico HESA-A, não demonstrou nenhum efeito adverso importante e manteve a mesma taxa de acesso a UTI que o grupo controle. Porém, não demonstrou redução das taxas de morbidade e mortalidade.

Nos estudos utilizando anisodamina foram observados efeitos colaterais mais amenos e menor período de estadia hospitalar, demonstrando efeitos superiores. Outro ponto importante da anisodamina são suas ações antioxidantes, essa característica exerce uma função protetora contra danos causados por radicais livres. Foi descoberto que a anisodamina interage com fosfolipídios ácidos da membrana celular, essa interação é benéfica e exerce um papel importante de proteção em células neurais (WANG *et al.*, 1993).

7 CONCLUSÃO

Neste trabalho discutiu-se sobre os tratamentos alternativos para a intoxicação por pesticidas organofosforados, responsáveis por 250 mil mortes por ano, incluindo suicídios. O tratamento padrão para casos de intoxicação não se mostrou completamente eficaz, fazendo necessária a busca por novas opções de tratamento em humanos.

Por meio de pesquisas em diversos bancos de dados, foram levantados alguns tratamentos clínicos em estudo, visando solucionar a questão de qual tratamento, ainda em estudo, apresenta menor taxa de mortalidade e efeitos colaterais mais amenos.

De acordo com as publicações analisadas nesse estudo, o fármaco com maior eficácia referida na literatura para os tratamentos por intoxicação por OP foi a anisodamina, associada com maior sobrevida em relação aos outros fármacos.

REFERÊNCIAS

AHMADI, A. *et al.* Anticancer effects of HESA-A in patients with metastatic colon cancer. **Integr Cancer Ther.** [s.l.], v. 8, n.1, p. 71-74, mar. 2009. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735408327995>. Acesso em: 17 set. 2020.

AHMADI, A. *et al.* HESA-A: new treatment for breast cancer and choroidal metastasis. **Med Sci Monit**, Iran, v. 11, p. 300-303, 2005b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15917722/>. Acesso em: 17 set. 2020.

AJLORE, B. S. *et al.* Effects of magnesium chloride on in vitro cholinesterase and ATPase poisoning by organophosphate (chlorpyrifos). **Pharmacol Res Perspect.**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 1-6, Apr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736246/>. Acesso em: 11 set. 2020.

ALBUQUERQUE, E. X. *et al.* Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. **Proc Natl Acad Sci USA.**, [s.l.], v. 103, n. 35, p.13220–13225, Aug. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550772/>. Acesso em: 17 set. 2020.

ALIZADEH, AM. *et al.* The effect of HESA-A, an Herbal-marine compound, on wound healing process: an experimental study. **J Biol Res Sci.**, [s.l.], v. 4, p. 298- 302, 2009. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20093100917>. Acesso em: 17 set. 2020.

ALKAHTANE, A. A. *et al.* Carnosic acid alleviates chlorpyrifos-induced oxidative stress and inflammation in mice cerebral and ocular tissues. **Environ Sci Pollut Res Int**, [s.l.], v. 27, n.11, p. 11663-11670, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965510/>. Acesso em: 30 out. 2020.

ALONZO, H. G. A. *et al.* Praguicidas. In: OGA, S. (ed.). **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2002. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/51529897/fundamentos-de-toxicologia-3-ed-seizi-oga>. Acesso em: 17 set. 2020.

ARENDSE, R. *et al.* An atropine and glycopyrrolate combination reduces mortality in organophosphate poisoning. **Hum Exp Toxicol.**, [s.l.], v. 28, n.11, p. 715-720, Oct. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850654/>. Acesso em: 17 set. 2020.

BARIKBIN, B. *et al.* Efficacy of HESA-A in the treatment of chronic plaque type psoriasis. **Iran J Dermatology.**, [s.l.], v. 13, n.1, p. 16-19, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230806516_Efficacy_of_HESA-A_in_the_Treatment_of_Chronic_Plaque_Type_Psoriasis. Acesso em: 17 set. 2020.

BARTH, V. *et al.* Complicações decorrentes da intoxicação por organofosforados. **Rev Saúde e Biol.**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 27-33, dez. 2010. Disponível em: <file:///D:/Desktop/Bio%202020-TCC/Complica%C3%A7%C3%B5es%20decorrentes%20da%20intoxica%C3%A7>

[C3%A3o%20por%20organofosforados%20%20%202002-09.pdf](#). Acesso em: 02 set. 2020.

CAVALCANTI, L. P. A. N. *et al.* Intoxicação por organofosforado: tratamento e metodologias analíticas empregadas na avaliação da reativação e inibição da acetilcolinesterase. **Rev Virtual Quim.**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 739-766, fev. 2016. Disponível em: <http://rvq-sub.s bq.org.br/index.php/rvq/article/view/1301/741>. Acesso em: 11 set. 2020.

CERVANTES, S. *et al.* Intoxicación por organofosforados. **Med Leg Costa Rica**, Costa Rica, v. 36, p. 110-117, 2019. Disponível em: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100110. Acesso em: 08 out. 2020.

COOPER, J. *et al.* The benefits of pesticides to mankind and the environment. **Crop Protection.**, [s.l.], v. 26, n. 9, p. 1337–1348, mar. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S026121940700097X>. Acesso em: 11 set. 2020.

EISENKRAFT, A. *et al.* Possible role for anisodamine in organophosphate poisoning. **Br J of Pharmacol.**, [s.l.], v. 173, p. 1719–1727, mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010563/>. Acesso em: 11 set. 2020.

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE: injectable. Technical manager Martindale Pharma. Buckinghamshire: Ethypharm Group Company, 2019. 1 medicine leaflet. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3389/smhc#companyDetails>. Acesso em: 03 nov. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Agrotóxico. *In*: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Causas e Prevenção**. Brasília, (DF): INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1909>. Acesso em: 10 set. 2020.

KHERADMANDI, R. *et al.* Protective effect of N-Acetyl cysteine on chlorpyrifos – induced testicular toxicity in mice. **Int J Fertil Steril.**, [s.l.], v. 13, p. 51-56, Apr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30644245/>. Acesso em: 17 set. 2020.

MARQUES, B. R. **Estudo do perfil epidemiológico e avaliação do tratamento proposto aos pacientes com intoxicação aguda por inseticida organofosforado, atendidos no centro de assistência toxicológica do Ceará (CEATOX), no período de fevereiro a julho de 2004.** 2005. 98p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, 2005. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/4267/1/2005_dis_rbmarques.pdf. Acesso em: 07 out. 2020.

MARQUES, P. V. *et al.* A importância da avaliação das dosagens das colinesterases em casos de intoxicações por organofosforados. **Rev Psicol Saúde.**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 1-17, 01 maio 2016. Disponível em: <http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/23>. Acesso em:

02 set. 2020.

MOUDGIL, K. *et al.* Atropine induced delirium in organophosphate (OP) insecticide poisoning: a case report. **J Young Pharm.**, India, v.10, n. 2, p. 243-245, abr. 2018. Disponível em: <http://www.jyoungpharm.org/article/1134>. Acesso em: 02 set. 2020.

MOUSAVI, S. R. *et al.* Therapeutic effects of HESA-A (an herbal-marine compound) in acute organophosphorus pesticide poisoning. **Avicenna J Phytomed.**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 235-242. jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32523878/>. Acesso em: 02 set. 2020.

NAIME, A. A. **Estudo da Neurotoxicidade induzida pelo clorpirifós e seu metabólito oxon me células ht22**. 2017. 102 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/182574>. Acesso em: 03 maio 2020.

OGUT, S. *et al.* Oxidative stress in the blood of farm workers following intensive pesticide exposure. **Rev Environ Health.**, [s.l.], v. 27, n. 1, p. 820-825, Oct. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741936/>. Acesso em: 11 set. 2020.

REBELO, F. M. **Intoxicações por agrotóxicos e raticidas no Distrito Federal em 2004 e 2005**. 2006. 104 p. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde) – Faculdade de Ciências da Saúde de Brasília, 2006. Disponível em: https://www.toxicologia.unb.br/img_banners_publicidade/1579640481.69-img-Njpg. Acesso em: 17 nov. 2020.

RODRIGUES, L.U. *et al.* Receptores muscarínicos na doença pulmonar obstrutiva crônica: o que é importante saber da biologia à prática clínica? **Rev Med.**, São Paulo, v. 95, p. 128-132, 2016. Disponível em: <file:///D:/Downloads/brometo.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2020.

SANTOS, V. M. R. *et al.* Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Quim Nova**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/244750193> Compostos organofosforados pentavalentes historico metodos sinteticos de preparacao e aplicacoes como inseticidas e agentes antitumorais. Acesso em: 10 set. 2020.

SILVA, S. M. S. **Intoxicações por inibidores da acetilcolinesterase: etiologia, diagnóstico e tratamento**. 2015. 47 p. Dissertação (Mestrado na área científica em medicina legal) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/43586032.pdf>. Acesso em: 05 set. 2020.

SOUSA, V. F. *et al.* Intoxicação por compostos organofosforados e síndrome intermediária. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 19, p. 50-57, 2009. Disponível em: [file:///D:/Downloads/v19n2s3a12%20\(1\).pdf](file:///D:/Downloads/v19n2s3a12%20(1).pdf). Acesso em: 07 out. 2020.

SURATMAN, S. *et al.* Organophosphate pesticides exposure among farmworkers: pathways and risk of adverse health effects. **Rev Environ Health.**, [s.l.], v. 30, n.1, p. 65–79, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741936/>. Acesso em: 11 set. 2020.

WANG P, Y. *et al.* Anisodamine causes acyl chain interdigitation in phosphatidylglycerol. **FEBS Lett.**, [s.l.], v. 332, n. 1-2, p. 193-196, Oct. 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8405441/>. Acesso em: 17 set. 2020.

WANG, W. *et al.* Can anisodamine be a potential substitute for high-dose atropine in cases of organophosphate poisoning? **Hum Exp Toxicol.**, [s.l.], v. 33, n. 11, p.1186-1190, nov. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24758785/>. Acesso em: 17 set. 2020.

WANG, W. *et al.* Efficiency of anisodamine for organophosphorus-poisoned patients when atropinization cannot be achieved with high doses of atropine. **Environ Toxicol Pharmacol**, Guangxi, 2014. Disponível em: <file:///D:/Downloads/wang2014.pdf>. Acesso em: 08 out. 2020.

YING X, Y. *et al.* Effect of anisodamine on the detoxification of soman in rats. **Chinese J Pharmacol Toxicol.**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 302-305, jan. 2001. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286689373_Effect_of_anisodamine_on_the_detoxification_of_soman_in_rats. Acesso em: 17 set. 2020.