

INTOXICAÇÃO GRAVE POR COMPOSTOS ORGANOFOSFORADOS

Análise da Mortalidade do Valor da Colinesterase Sérica na Monitorização do Curso Clínico

JOÃO CUNHA, PEDRO PÓVOA, LUIS MOURÃO, A. LEMA SANTOS, A. SALES LUÍS
Unidade de Cuidados Intensivos Médicos(UCIM). Hospital de São Francisco de Xavier. Lisboa

RESUMO

A ingestão de compostos organofosforados (OF) resulta habitualmente numa grave intoxicação. Realizou-se um estudo retrospectivo com 52 doentes consecutivamente admitidos com intoxicação grave por OF para determinar o valor da colinesterase sérica (SChE) na monitorização do curso clínico. Comparou-se sobreviventes e falecidos no que concerne a dados clínicos e laboratoriais iniciais, índices de gravidade (APACHE II e SAPS II), as necessidades de atropina (mg/h), a evolução da SChE às 24, 72 e 120 h e a SChE final (SChE no dia da transferência ou da morte). A mortalidade na UCI foi de 28,9% (n=15). Em ambos os grupos a actividade da SChE recuperou em relação ao valor inicial, sendo essa evolução estatisticamente significativa apenas nos sobreviventes quando se compararam os valores da SChE 24h - SChE 72h, SChE 24h - SChE 120h e SChE inicial - SChE 120h (p=0,008, p=0,00003 e p=0,0002 respectivamente). Ainda neste grupo registou-se simultaneamente diminuição das necessidades de atropina. Nos falecidos as necessidades de atropina mantiveram-se constantes até às 120h. A análise dos falecidos permitiu definir 3 subgrupos de acordo com a SChE final e o dia da morte. Os grupos falecidos-1 (morte nas 1ª 24h; 2 doentes) e falecidos-2 (morte após as 1ª 24h; 5 doentes) tinham SChE final inferior a 10% do normal e estatisticamente diferente da dos sobreviventes. O grupo falecidos-3 (8 doentes) tinha SChE final semelhante à da dos sobreviventes sendo as principais causas de morte sepsis e falência multiorgânica. Conclui-se que a SChE é útil não apenas no diagnóstico mas também na monitorização do curso clínico da intoxicação por OF. A recuperação da actividade da SChE para valores superiores a 10% do normal parece correlacionar-se com bom prognóstico. Sepsis e falência multiorgânica foram responsáveis por mais de 50% da mortalidade.

SUMMARY

Severe Organophosphate Poisoning. Mortality analysis and value of serum cholinesterase in monitoring clinical course

Ingestion of organophosphate (OP) compounds usually results in severe poisoning. We undertook a retrospective study of 52 consecutive patients admitted with severe OP poisoning to determine the value of serum cholinesterase (SChE) in monitoring clinical course. Considering survivors and non-survivors, we evaluate clinical and laboratory baseline characteristics, severity scores (APACHE II, SAPS II), atropine rate (mg/h), SChE evolution at 24, 72 and 120h and final SChE (SChE at the day of discharge or death). Mortality in the ICU was 28,9% (n=15). In both groups SChE showed a trend to increase. In survivors, SChE recovery was statistically significant for SChE 24h - SChE 72h, SChE 24h - SChE 120h and SChE initial - SChE 120h (p=0,008, p=0,00003, p=0,0002 respectively). In this group a simultaneous decrease in atropine requirements was registered. In non-survivors, the rate of atropine remained unchanged up to 120h. Three groups could be defined in non-survivors according to their final SChE and day of death.

Non-survivors-1 (death in the first 24h; 2 patients) and non-survivors-2 (death after the first 24h; 5 patients) had a final SChE below 10% of normal SChE activity and statistically different from survivors' final SChE. Non-survivors-3 (8 patients) had a final SChE similar to the survivors and death was due to sepsis and multiple organ failure (MOF). We conclude that SChE is useful in OP poisoning diagnosis and also in monitoring clinical course. SChE recovery above 10% of normal seems to correlate with good prognosis. Sepsis and MOF were important determinants of mortality.

INTRODUÇÃO

A ingestão de compostos organofosforados (OF) resulta habitualmente numa intoxicação grave devido às grandes quantidades de tóxico ingerida e às dificuldades da sua completa remoção do intestino¹⁻³.

Os OF são inibidores das colinesterases, bloqueando o centro activo da acetilcolinesterase (AChE) e da colinesterase sérica (SChE). As manifestações clínicas resultam do aumento da actividade colinérgica traduzindo-se em sinais e sintomas muscarínicos, nicotínicos e do Sistema Nervoso Central⁴⁻⁶. Diversos autores têm proposto sistemas de avaliação da gravidade da intoxicação^{2,7-9}. A intoxicação ligeira por OF caracteriza-se por cefaleias, vômitos, diarreia e dor abdominal. A intoxicação moderada caracteriza-se também por fasciculações musculares, falta de força, disartria, miose, hipersecreção e dispneia. A intoxicação grave apresenta-se, para além da semiologia referida, com convulsões, coma, pupilas punctiformes, bradicardia, paralisia muscular, falência respiratória e paragem cardiorespiratória (PCR)¹⁰. Há também evidência de toxicidade directa sobre vários tecidos (pulmão, rim, coração, fígado e medula óssea)¹¹⁻¹³. Para além destes dois aspectos da acção tóxica dos OF há ainda a considerar o síndrome intermédio e a neurotoxicidade retardada, esta resultante da inibição da esterase neurotóxica^{6,14}. O síndrome intermédio¹⁵, que aparece após a crise colinérgica inicial, entre as 12 horas e o 7º dia de evolução, é caracterizado por parésia respiratória, envolvimento de pares cranianos, parésia proximal dos membros e flexores do pescoço, assim como hiporreflexia ou arreflexia osteotendinosa.

A maioria dos estudos publicados sobre intoxicações por OF^{1,2,7,16-20} compreendem habitualmente doentes de todos os graus de gravidade. O objectivo deste estudo foi analisar dados relativos apenas à intoxicação grave, comparando o curso clínico de sobreviventes e falecidos e avaliar o valor da SChE na monitorização clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

Os 52 doentes incluídos neste estudo, 19 mulheres (36,5%) e 33 homens (63,5%), com idade média 41,02±15,99 (mínimo 1, máximo 76) foram admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Médicos (UCIM) do Hospital de S. Francisco de Xavier entre Outubro de 1987 e Fevereiro de 1992. A inclusão dos doentes foi feita pela presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: 1 – presença de manifestações clínicas de intoxicação grave (miose, hipersecreção, bradicardia, PCR, falência respiratória, fasciculações, convulsões ou coma)¹⁰; 2 – contacto documentado com OF; 3 – reduzida actividade da SChE (< 20% do normal)^{5,10}; 4 – ausência de outros inibidores da SChE.

Todos os doentes eram previamente saudáveis. Duas das mulheres encontravam-se grávidas de 16 e 28 semanas, facto este desconhecido na altura da admissão. Todas as intoxicações foram resultado de tentativa de suicídio à excepção dum caso accidental no doente com 1 ano de idade. Em todos os doentes a via de intoxicação foi por ingestão. Em geral, não foi possível determinar a quantidade de tóxico ingerido.

No quadro 1 encontram-se especificados os OF envolvidos²¹.

Quadro 1 – Organofosforados envolvidos

Toxicidade	Composto	n
Toxicidade Elevada (DL50<50mg/Kg-rato)	paratião	33
	clorfenvinfos	1
	metamindofos	1
	tritião	1
	metidatião	1
Toxicidade Moderada (DL50>50mg/Kg-rato)	dimetoato	1
	diclorvos	1
	clorpirifos	2
	dimetão-metil	1
	pentocarb	1
Toxicidade Baixa (DL50>1000mg/Kg-rato)	foxim	2
	desconhecidos	7

DL50 — dose letal 50%

Vinte e um dos doentes foram submetidos com sucesso a reanimação cardiorespiratória (RCR) antes da admissão na UCIM, 45 apresentavam insuficiência respiratória aguda, 36 hipersecreção, 35 miose, 15 bradicardia, 31 fasciculações, 26 apresentaram-se em coma e em 3 doentes observaram-se convulsões generalizadas (Quadro 2).

A todos os doentes foi feita análise seriada da actividade de SChE, por método colorimétrico (ChE MPR 1, Boehringer Mannheim), valores de referência do normal 4300 a 10500 UI/L, a 30°C. As colheitas foram feitas na admissão e diariamente até ao dia de alta ou morte. Nesta análise o termo *normal* refere-se ao limite inferior dos valores de referência.

Após admissão todos os doentes foram submetidos à seguinte terapêutica: lavagem corporal, lavagem gástrica, catárticos, carvão activado, atropinização e obidoxima. Sulfato de atropina foi administrado em bólus ou em perfusão até aparecimento de sinais de atropinização. Para atingir completa atropinização em 15 dos doentes foram administrados mais de 100 mg na 1ª hora. Após a atropinização foi administrado cloreto de obidoxima (Toxogonin, Merck, Germany) em doses de 250 mg IV, cada 6 ou 8 horas, até às 36 ou 48 horas de evolução.

Quadro 2 – Características iniciais dos sobreviventes e falecidos

	Sobreviventes (n=37)	Falecidos (n=15) 28,9%	p
idade (média ± DP)	40,8± 17,6	41,5± 11,7	0,841
masculino / feminino	24 / 13	9 / 6	0,989
tempo inicial (min.) (média ± DP)n=20	29,1± 20,3	50,7± 34,4	0,065
APACHE II (média±DP)	15,8± 6,8	19,9± 6,3	0,009
APACHE II R (%) (média±DP)	24,3± 17,6	34,7± 18,9	0,051
SAPS II (média±DP)	36,5± 12,9	42,1± 10,9	0,029
SAPS II R (%) (média±DP)	23,4± 20,8	31,7± 20,2	0,105
TISS 24h (média±DP)	31,9± 5,8	30,9± 3,7	0,716
Toxicidade			
DL50 <50mg/kg rato †	24	12	
DL50 >50mg/kg rato †	7	2	0,811
Clínica inicial			
PCR †	11	10	0,031
insuficiência respiratória	30	15	0,322
hipersecreção	29	7	0,055
mirose	25	10	0,791
bradicárdia	13	2	0,208
fasciculações	24	7	0,361
coma	18	8	1
convulsões	2	1	0,632
SChE Ini § (média±DP)	487,2±1107,3	262,1±170,1	1

APACHE II – Acute and Chronic Health Evaluation nas primeiras 24 horas; APACHE II R – estimativa de mortalidade pelo sistema APACHE II; SAPS II – Simplified Acute Physiology Score nas primeiras 24 horas; SAPS II R – estimativa de mortalidade pelo sistema SAPS II; TISS 24h – Therapeutic Intervention Scoring System nas primeiras 24 horas; † DL50 – dose letal 50%; † PCR – paragem cardiorespiratória; § SChE Ini – colinesterase sérica inicial (UI/l); DP – desvio padrão

A atropinização foi mantida com sulfato de atropina em infusão contínua, por seringa eléctrica. O ritmo de infusão de atropina (mg/hora) era determinado pela quantidade mínima necessária para manter os sinais de atropinização e evitar a toxicidade atropínica. O sinal de atropinização ao qual se atribuiu maior importância foi a redução/inexistência de secreções brônquicas e os sinais de toxicidade atropínica monitorizados foram a agitação psicomotora e o delírio.

De acordo com a gravidade da intoxicação foi iniciada nutrição parentérica total (NPT), não incluindo lípidos, nas primeiras 48 horas, em 36 doentes (69,2%) e mantida enquanto precisaram de atropina.

O suporte ventilatório foi instituído sempre que se verificou insuficiência respiratória¹⁸.

Análise Estatística

A análise da diferença entre dados emparelhados realizou-se pelo teste *t* de Student para amostras emparelhadas. A comparação de médias foi feita pelo teste Mann-Whitney U e pelo teste do Qui-Quadrado melhorado pelo factor de correção de continuidade de Yates, sempre que

indicado. Na correlação entre variáveis numéricas utilizou-se o coeficiente de correlação linear. A significância estatística foi definida como $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 52 doentes com intoxicação grave por OF, sendo a mortalidade na UCIM de 28,9% (15/52). A demora média foi de $12,1 \pm 7,2$ dias (mínimo 1, máximo 40).

Na admissão sobreviventes e falecidos (Quadro 2) não apresentavam diferenças significativas no que diz respeito à idade, sexo e toxicidade dos OF. O tempo que mediou entre o contacto com o tóxico e as primeiras manobras terapêuticas, apenas conhecido em 20 doentes, também não foi significativo entre os dois grupos ($p=0,065$). As características clínicas iniciais entre ambos os grupos não foram diferentes, com excepção da PCR que foi mais frequente e significativa nos falecidos. Também, para ambos os grupos, a SChE na admissão não revelou diferença estatisticamente significativa.

Os índices de gravidade inicial deste grupo de doentes, APACHE II²² e SAPS II²³ foram de $17,02 \pm 6,86$ e $38,12 \pm 12,57$, respectivamente, tendo apresentado boa discriminação entre sobreviventes e falecidos (Quadro 2). A relação mortalidade real/previsível foi de 1,12 aplicando o APACHE II e de 1,06 aplicando o SAPS II. Foi aplicado o TISS^{24,25} nas 1ª 24 horas não havendo diferença entre sobreviventes e falecidos.

Foi instituído suporte ventilatório em 45 doentes (86%) o qual foi sempre iniciado no dia da admissão. A mortalidade entre os doentes ventilados foi de 33,3%. Dos 37 sobreviventes 30 foram ventilados (81%). A necessidade de suporte ventilatório não apresentou diferença estatística significativa entre sobreviventes e falecidos. Todos os doentes não ventilados sobreviveram.

No 1º dia a SChE foi determinada duas vezes, logo na admissão e durante as 1ª 24 horas. Considerando o menor valor destas duas determinações, a SChE média de todos os doentes foi extremamente baixa ($244,9 \pm 176,8$ UI/L, 6% da actividade normal). A variação da SChE em cada doente foi estudada na admissão (SChE Ini), às 24, 72 e 120 horas (SChE 24, SChE 72 e SChE 120, respectivamente) (Figura 1). Nos sobreviventes a variação da SChE foi estatisticamente significativa quando se compararam as diferenças entre a SChE 24 e SChE 72 ($p=0,008$), SChE 24 e SChE 120 ($p=0,00003$) e entre SChE Ini e SChE 120 ($p=0,00002$). Nos falecidos, as variações de SChE em cada doente, não foram estatisticamente significativas, com excepção de SChE 72 e SChE 120 ($p=0,04$). A comparação da SChE entre sobreviventes e falecidos, em cada um dos tempos referidos, nunca foi significativa.

A dose de atropina necessária (mg/h) para manter atropinização foi analisada às 24, 72 e 120 horas. Nos sobreviventes as necessidades de atropina foram diminuindo (Figura 2). Esta variação foi estatisticamente significativa quando se compararam as doses de atropina às 24h e 120h, e às 72h e 120h ($p=0,01$ e $p=0,02$ respectivamente). A variação da dose de atropina entre as 24 e as 72

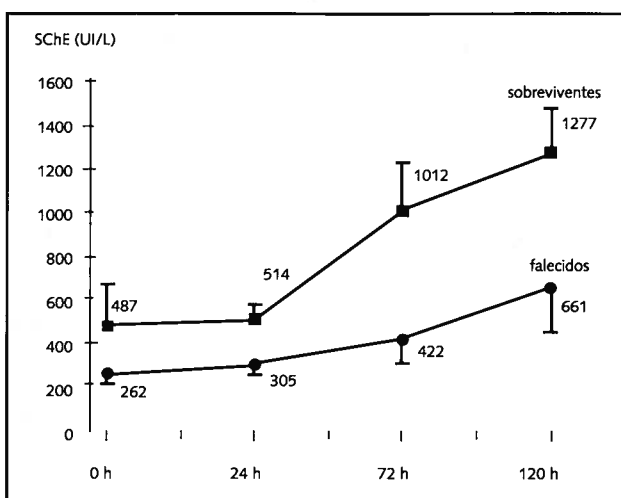


Fig. 1 - Evolução da SChE (média ± EP) nos sobreviventes e falecidos.

Nos sobreviventes a SChE recuperou de forma estatisticamente significativa até às 120h ($p=0,00002$) ao passo que nos falecidos não se encontraram variações significativas. As diferenças entre sobreviventes e falecidos não foram estatisticamente significativas. EP - erro padrão; SChE - colinesterase sérica.

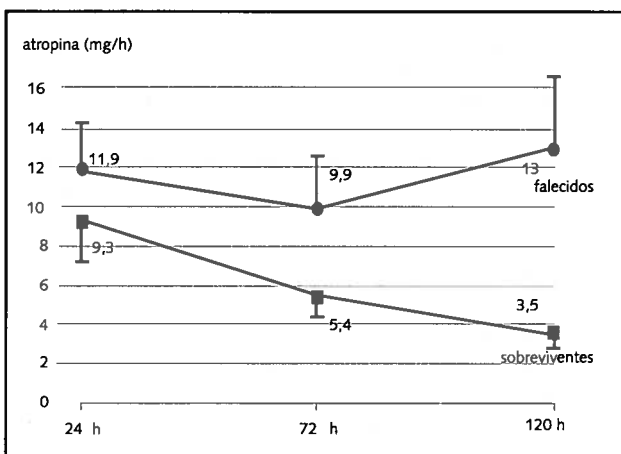


Fig. 2 - Evolução das necessidades de atropina (média ± EP) nos sobreviventes e falecidos.

Na admissão ambos os grupos necessitaram doses de atropina semelhantes. Nos sobreviventes, as necessidades de atropina diminuíram até às 120h enquanto que nos falecidos estas mantiveram-se constantes. Às 120h, as necessidades de atropina entre sobreviventes e falecidos é estatisticamente diferente ($p=0,001$). EP - erro padrão.

horas apresentou $p=0,08$. No grupo dos falecidos não foram observadas variações estatísticas significativas em qualquer dos tempos. A comparação da dose de atropina entre os sobreviventes e falecidos, em todos os tempos, apenas foi significativa às 120 horas ($p=0,001$). A dose de atropina às 120h mostrou relacionar-se com o prognóstico. Verificou-se que os doentes que necessitavam mais de 5 mg/h de atropina às 120 h tinham mau prognóstico (sensibilidade 72%, especificidade 77% e acuidade 76%).

Não se encontrou correlação entre atropina (mg/h) e a SChE em qualquer dos grupos, nos tempos selecciona-

dos. Contudo, tomando em consideração as médias da dose de atropina e da SChE, em cada um dos tempos seleccionados, as suas evoluções das 24h até às 120h, mostrou forte correlação linear negativa no grupo dos sobreviventes ($r = -0,9998$; $p = 0,0005$). Para os falecidos, a mesma análise não mostrou correlação.

A dose de atropina e a sua interrupção foi baseada no balanço entre os sinais colinérgicos por um lado, os sinais de atropinização e os de intoxicação atropínica por outro. O número de dias de tratamento com atropina, nos sobreviventes, foi $8,4 \pm 5,8$. Neste grupo, no dia em que a atropina foi suspensa, o valor da actividade da SChE era de 38% do normal (1628 UI/L, mínimo 448 e máximo 2810, para intervalo de confiança de 95%). Tendo em conta a evolução clínica e os sinais de intoxicação atropínica, tentou-se encontrar o nível da SChE aproximado a partir do qual se poderia interromper a atropina com segurança. No grupo dos sobreviventes, 18 (49%) pararam a atropina com SChE inferior a 30% do normal, dos quais 4 (22%) apresentaram agitação psicomotora antes da interrupção; os restantes 19, que pararam a atropina com níveis de SChE superior a 30% do normal, 12 (63%) apresentaram agitação psicomotora. A frequência da agitação psicomotora comparada com a interrupção da atropina para níveis de SChE superiores ou inferiores a 30% do normal, revelou-se estatisticamente significativa ($p=0,03$). Entre os falecidos, a atropina foi interrompida em 3 dos doentes antes da data da morte (doentes 25, 34, 41 - Quadro 3), sendo o valor da SChE, no dia em que a atropina foi interrompida, de 690 UI/L, 1450 UI/L e 1870 UI/L, respectivamente (16% a 43% do normal).

Quarenta e seis dos doentes tiveram complicações durante o internamento na UCIM, sendo a mais frequente a infecção respiratória (IR). Em 10 doentes (19,2%) houve critérios de septicémia, dos quais 2 no grupo de falecidos. A incidência de IR e septicémia não teve diferença estatística significativa entre sobreviventes e falecidos. Insuficiência renal aguda (IRA) manifestou-se em 10 doentes, 7 das quais no grupo dos falecidos ($p=0,005$). Coagulação vascular disseminada (CID) foi diagnosticada em 8 doentes, 6 das quais no grupo dos falecidos ($p = 0,007$). Três doentes foram transferidos em vida vegetativa persistente, para os seus hospitais de origem. Todos eles tinham sido submetidos a RCR. Entre o grupo dos sobreviventes 6 doentes não tiveram qualquer complicação médica durante a sua permanência de 7,2 dias (3 a 13 dias). Por outro lado, os restantes 31 sobreviventes, com pelo menos uma complicação médica, permaneceram na UCIM 13,6 dias (min. 3, max. 40) ($p=0,02$).

A análise do grupo dos falecidos permitiu definir 3 subgrupos (Quadro 3): o primeiro subgrupo (falecidos-1) compreende os 2 doentes falecidos nas primeiras 24h, sendo as suas SChE finais (SChE no dia da morte) de 5,8% e 8,6% do normal; o segundo subgrupo (falecidos-2) compreende os doentes com mais de 24h de internamento, nos quais a SChE não subiu significativamente até às 120h (Fig. 3), sendo a sua SChE final também baixa, variando entre 2,3% e 8,8% do normal da actividade da SChE e estatisticamente diferente da SChE final dos sobreviventes (SChE no dia da transferência;

Quadro 3 – Subgrupos de falecidos

Doente nº	SChE final †	UCI‡	Causas de morte
falecidos-1			
23	250	1	tox.OF*
51	370	1	tox.OF*
falecidos-2			
14	100	12	tox.OF*; morte cerebral; IRA §
20	147	4	tox.OF*; morte cerebral; sepsis; IRA §
30	190	13	tox.OF*; SIDA; CID **
36	140	7	tox.OF*; sepsis
37	380	12	tox.OF*; sepsis; IRA §
média ± DP	191,4 ± 110,2	9,6 ± 3,9	
falecidos-3			
1	1360	12	sepsis; feto morto retido
7	946	12	sepsis
13	730	11	sepsis; CID **; IRA §
16	1050	4	shock séptico; CID**; IRA §
25	2150	20	shock séptico; CID**; IRA §
34	4140	25	sepsis
41	4840	21	sepsis; morte cerebral
46	670	10	sepsis; CID **
média ± DP	1985,8 ± 1624,4	14,4 ± 6,9	

† SChE final – colinesterase sérica (IU/L) no dia da morte; ‡ UCI dias – número de dias na UCIM.; * tox.OF – toxicidade do organofosforado; ** CID – coagulação intravascular disseminada; § IRA – insuficiência renal aguda; DP – desvio padrão; • – doentes que interromperam atropina antes da data da morte

$p=0,0005$); nos restantes 8 falecidos (falecidos-3), a evolução da SChE nas primeiras 120h, mostrou um comportamento intermédio entre sobreviventes e falecidos-2 (Figura 3), apontando-se que neste subgrupo a SChE final recuperou para níveis semelhantes à da dos sobreviventes ($p=NS$), sendo o seu valor sempre superior a 15,6%. Constatou-se que a SChE final de falecidos-3 e falecidos-2 é estatisticamente diferente ($p=0,004$). No subgrupo falecidos-3 as principais causas de morte foram a sepsis e a falência multiorgânica (Quadro 3), dos quais três doentes, nºs 25, 34 e 41, já tinham interrompido a atropina há 8, 22 e 13 dias antes da morte, respectivamente.

DISCUSSÃO

Todos os doentes incluídos neste estudo apresentavam intoxicação grave por compostos OF. Os compostos OF envolvidos foram de elevada toxicidade²¹ em 71% dos casos sendo o paratião o responsável em 63% dos doen-

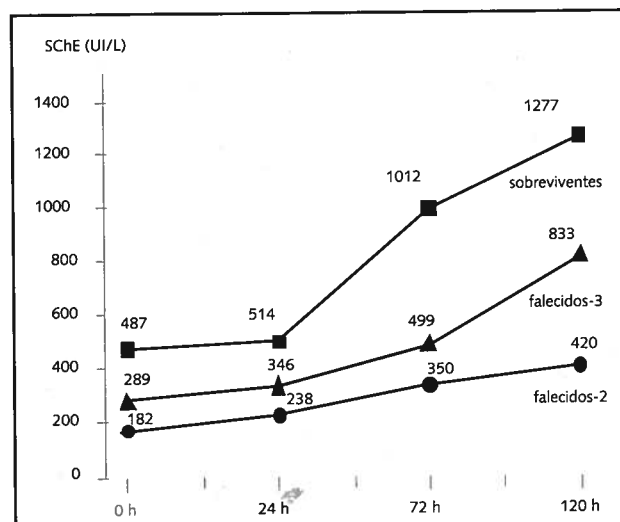


Fig. 3 – Evolução da SChE (média) nos sobreviventes, falecidos-2 e falecidos-3.

A SChE nos falecidos-2 mantém-se muito baixa até às 120h. Nos falecidos-3 a evolução da SChE mostrou comportamento intermédio entre sobreviventes e falecidos-2. SChE – colinesterase sérica.

tes. A demora média foi de 12 dias o que constitui o dobro da demora média geral na UCIM, durante o período abrangido pelo estudo.

A via de intoxicação foi a digestiva em todos os doentes e, à excepção de um, foi com intenção suicida. Esta via de intoxicação é considerada como sendo a mais grave devido ao contacto com grandes quantidades de tóxico e dificuldade na sua remoção do intestino^{7,16,18}. A intenção suicida constitui mais um factor agravante uma vez que, com frequência, estes doentes não procurando ajuda impedem o início precoce das medidas terapêuticas.

A mortalidade na UCIM foi de 28,9 % (15 em 52 doentes). A mortalidade não foi influenciada pela idade, sexo, nem pela toxicidade do OF envolvido (Quadro 2). O intervalo de tempo entre o contacto com o tóxico e o início da terapêutica foi de 51 min nos falecidos e 29 min nos sobreviventes, com diferença estatística quase significativa ($p=0,065$ para intervalo de confiança de 95%) indicando a importância do início precoce das medidas terapêuticas. As características clínicas na altura da admissão não foram determinantes no prognóstico com excepção da PCR, presente em 40% dos doentes. Dos 21 doentes reanimados com sucesso, 10 faleceram (46,7%), 3 foram transferidos em vida vegetativa persistente e 8 tiveram alta hospitalar sem sequelas neurológicas.

A aplicação dos índices de gravidade APACHE II e SAPS II a este grupo de doentes revelou grande poder discriminativo quanto ao prognóstico e boa relação entre mortalidade observada e prevista. Os autores pensam que este dado foi fortemente influenciado pelo facto de 2/3 dos falecidos terem tido PCR.

Em 45 doentes (86%) foi necessário instituir ventilação mecânica. No trabalho de Du Toit et al.², dos 41 doentes classificados com intoxicação grave apenas 17 (41%) foram ventilados. Nas séries de Bardin de 1987¹⁶ e 1990⁷ os doentes classificados com intoxicação grau 3, intoxi-

cação de alto risco de acordo com o seu sistema de classificação, 77% e 71% respectivamente, foram ventilados. No estudo de Tsao et al.¹⁸, 73% dos doentes classificados como tendo intoxicação grave foram ventilados.

A mortalidade entre os diferentes trabalhos é de difícil comparação uma vez que as populações são dissemelhantes quanto à sua gravidade de intoxicação. Considerando a necessidade de suporte ventilatório como sinal de gravidade clínica⁸ esta série revela grande uniformidade quanto à gravidade dos doentes analisados. A mortalidade de entre os doentes ventilados, na nossa série foi de 33,3%, relativamente inferior quando comparada com os 51% de mortalidade no estudo de Tsao¹⁸. Dados acerca da mortalidade dos doentes ventilados nas outras séries, não estão claramente disponíveis. O recurso aos índices de gravidade permitem comparar populações de diferentes trabalhos. O estudo de J. Sequeira et al.²⁰ com um APACHE II de 17 ± 9 , igual à dos nossos doentes, apresenta mortalidade de 34%, não muito diferente da desta série.

As manifestações clínicas da intoxicação por OF resultam do aumento da actividade colinérgica secundária à inibição da AChE nas placas motoras e sinapses^{5,6}. Contudo, a AChE só começa a ser inibida depois da SChE estar bloqueada em percentagem significativa. Alguns autores apontam valores de SChE 20% do normal para o aparecimento das manifestações clínicas que justificam intervenção terapêutica intensiva^{5,10,26}. Uma vez que a determinação da actividade da AChE não é facilmente exequível, a SChE é frequentemente utilizada no diagnóstico da intoxicação.

Os autores decidiram analisar a evolução da SChE e da atropina (em mg/h), utilizando os valores iniciais de cada doente como controlo de si próprio. A média dos valores mais baixos de SChE nas 1ª 24 horas foi de 244 UI/L, 6% do normal. A SChE na altura da admissão não foi estatisticamente diferente entre falecidos e sobreviventes (*Quadro 2*). Contudo, nos sobreviventes a actividade de SChE recuperou significativamente desde o início até às 120 h enquanto que nos falecidos esta variação não foi tão marcada (*Fig. 1*). As necessidades de atropina (*Fig. 2*) nos sobreviventes diminuíram de forma significativa até às 120 h enquanto que nos falecidos não houve alteração. A forte correlação linear negativa entre SChE e atropina até às 120 h encontrada nos sobreviventes vem mostrar que a diminuição das necessidades de atropina, ou seja, a recuperação clínica da intoxicação, tem como tradução laboratorial a recuperação da SChE.

A interrupção da infusão de atropina foi determinada apenas por critérios clínicos. Não se encontrou um nível de actividade de SChE que permitisse a suspensão da atropina com segurança. Pela nossa experiência, o desmame da atropina pode ser iniciado assim que a actividade da SChE seja superior a 10% do normal. Por outro lado, a infusão de atropina deve estar suspensa antes da actividade de SChE ser superior a 30% do normal, para não se correr o risco de induzir toxicidade atropínica.

A recuperação da actividade da colinesterase eritrocitária para valores de 30% da actividade normal^{2,16,26} já tinha sido correlacionada com a melhoria clínica. No entanto, Tsao¹⁸, Hassan²⁷ e Klose²⁸ apontaram também para a importância da determinação da actividade da

SChE na monitorização do tratamento e prognóstico da intoxicação por OF. Os nossos resultados, concordantes com estes autores, mostram que a recuperação da actividade da SChE acima de 10% da actividade normal é sinal de bom prognóstico.

A actividade da SChE de 10% do normal revelou-se importante na análise dos falecidos, permitindo subdividi-los em função da sua SChE final (*Quadro 3*). O primeiro grupo (falecidos-1) é formado pelos doentes que faleceram no dia de admissão. A sua causa de morte é directamente relacionável com a toxicidade aguda dos OF. O segundo grupo (falecidos-2) é constituído pelos doentes com SChE final inferior a 10% do normal. Neste grupo não se observou recuperação significativa da SChE, o que pode em parte ser explicado pelo fenómeno da re-intoxicação endógena^{2,11}. Por este motivo a causa de morte dos falecidos-2 deve ser principalmente atribuída à toxicidade dos OF. Por último, define-se um terceiro grupo de falecidos (falecidos-3) formado pelos doentes cuja SChE final era superior a 10% do normal. O valor da SChE final deste grupo não difere estatisticamente da SChE final dos sobreviventes, apesar da recuperação ser mais lenta nas primeiras 120 h (*fig. 3*). Corroborando esta afirmação, 3 destes doentes (doentes nº 25, 34 e 41) não se encontravam a fazer atropina no dia do exitus. A causa de morte dos falecidos-3 não pode pois ser atribuída à toxicidade dos OF, sendo a falência multiorgânica e sepsis as principais causas.

Foi instituída NPT, o mais precocemente possível, no sentido de compensar o elevado estado catabólico destes doentes e também devido ao iléus paralítico secundário à atropina que impossibilita o recurso à nutrição entérica. A nossa experiência mostrou que a adição de lípidos à composição da NPT resultava no reaparecimento de sinais colinérgicos, descida da SChE e elevação das necessidades de atropina. Este comportamento poderá ser consequência da elevada lipossolubilidade da maioria dos OF, que recircularão mais facilmente a partir dos tecidos quando se aumenta a quantidade de lípidos plasmáticos. A importância da não adição de lípidos na NPT terá de ser futuramente analisada.

A frequência de complicações observadas é semelhante às publicadas^{1,11,19} para intoxicações da mesma gravidade, sendo a infecção respiratória a mais comum. Como seria de esperar a presença de complicações médicas determinou maiores tempos de internamento.

O Síndrome Intermédio não foi indentificado no nosso grupo de doentes. A observação deste síndrome parece depender do tipo de OF envolvido e também da interrupção precoce da terapêutica¹¹. A generalidade dos nossos doentes encontravam-se ventilados, sedados e sob terapêutica múltipla durante o período definido para o aparecimento do síndrome, não permitindo o seu fácil reconhecimento. Não foram executados estudos electrofisiológicos que possibilitariam a sua correcta identificação^{6,29}.

CONCLUSÕES

Esta análise retrospectiva mostrou que a SChE é não só útil no diagnóstico da intoxicação por OF mas também na monitorização do curso clínico. Com base neste estu-

do, a recuperação da SChE acima de 10% da actividade normal correlaciona-se com prognóstico favorável, traduzindo-se numa diminuição das necessidades de administração de atropina. A manutenção de atropina com actividades de SChE superiores a 30% do normal tem fortes probabilidades de induzir intoxicação atropínica. Sepsis e falência multiorgânica foram determinantes em 50% da mortalidade.

A diminuição da mortalidade desta grave intoxicação passa pela implementação de medidas legais, nomeadamente interdição à venda livre destes tóxicos, pela mais precoce identificação e controle das complicações durante o internamento e, por outro lado, pela utilização de novas orientações terapêuticas como seja o uso de oximas de forma continuada^{8,30} e o uso precoce de concentrado de SChE humana purificada^{5,28}.

BIBLIOGRAFIA

- HAYES MM, VAN DER WESTHUIZEN NG, GELFAND M: Organophosphate poisoning in Rhodesia. A study of the clinical features and management of 105 patients. *S Afr Med J* 1978; 54: 230-234
- DU TOIT PW, MÜLLER FO, VAN TONDER WM, UNGERER MJ: Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* 1981; 60: 227-229
- CARRINGTON da COSTA RB, PIMENTEL J et al: Intoxicações agudas por compostos organofosforados. *Act Med Port* 1988; 4: 291-295
- TAYLOR P: Anticholinesterase agents. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (ed) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. Macmillan, New York 1985: 110-129
- KARALLIEDDE L, SENANAYAKE N: Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* 1989; 63: 736-750
- GÜTMANN L, BESSER R: Organophosphate intoxication: pharmacologic, neurophysiologic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Neurol* 1990; 10: 46-51
- BARDIN PG, VAN EEDEN SF: Organophosphate poisoning: grading severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med* 1990; 18: 956-960
- JOHNSON MK, VALE JA: Clinical management of acute organophosphate poisoning: an overview. In: Marrs TC and Ballantyne B (ed). *Basic and Clinical Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1992: 528-535
- NAMBA T, NOLTE CT, JACKREL J, GROB D: Poisoning due to organophosphate insecticides; acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971; 50: 475-492
- BECKER C, SULLIVAN J: Prompt recognition and vigorous therapy for organophosphate poisoning. *Emergency Medicine Reports* 1985; 7: 33-39
- CHUECOS JM: Intoxicacion por organofosforados: enfoque actual de esta entidad clinica. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 702-705
- CARRINGTON DA COSTA R, PIMENTEL J, BAIROS V, REBELLO A, GONÇALVES J, JANEIRO J: Ultrastructural study of human cardiac muscle cells following severe organophosphorous and paraquat poisoning. *Toxicology Letters* 1986; 31: 157
- ROTH A, ZELLINGER I, ARAD M, ATSMON J: Organophosphate and the heart. *Chest* 1993; 103: 576-82
- LOTTI M, BECKER CE, AMINOFF MJ: Organophosphate poli-neuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology (Cleve)* 1984; 34: 658-62
- SENANAYAKE N, KARALLIEDDE L: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 761-763
- BARDIN PG, VAN EEDEN SF, JOUBERT JR: Intensive care management of acute organophosphate poisoning. *S Afr Med J* 1987; 72: 593-597
- SENANAYAKE N, KARALLIEDDE L: Acute organophosphate in Sri Lanka: an overview. *Ceylan Med J* 1986; 31: 61-71
- TSAO TC, JUANG YC, LAN RS, SHIEH WB, LEE CH: Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990; 98: 631-636
- YÉLAMOS F, DIEZ F, MARTIN C et al: Intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados en la provincia de Almería. Estudio de 187 casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 681-684
- SEQUEIRA JF, ANDRÉ P, MIRANDA H, SA J: Intoxicação por organofosforados. Avaliação prognóstica de 183 doentes. *Medicina Interna* 1994; 1: 7-13
- Poisindex. Organophosphate, Colorado, Rocky Mountain Poison Center 1990: 49-54
- KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829
- LE GALL JR, LEMESHOW S, SOLNIER F: A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European-North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2905-2908
- CULLEN DJ, CIVETTA JM, BRIGGS BA et al: Therapeutic Intervention Scoring System: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2: 57-60
- KEENE AR, CULLEN DJ: Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med* 1983; 11: 1-3
- KIPLING RM, CRUICKSHANK AN: Organophosphate insecticide poisoning. *Anaesthesia* 1985; 40: 281-284
- HASSAN RM, PESCE AJ, SHENG P, HANESON IB: Correlation of serum pseudocholinesterase and clinical course in two patients poisoned with organophosphate insecticides. *Clin Toxicol* 1981; 18: 401-406
- KLOSE R, GUTENSOHN G: Behandlung einer alkylphosphatintoxikation mit gereinigter serumcholinesterase. *Prakt Anästh* 1976; 11: 1-7
- DE BLEECKER J, VAN DEN NEUKER K, COLARDYN F: Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1706-1711
- LAFUENTE A, MARINHO A, BARTOLO A et al: Obidoxime continuous perfusion in treatment of organophosphate poisoning. In: Mutz NJ, Koller W, Benzer H eds. *7th European Congress on Intensive Care Medicine*. Monduzzi Editori 1994; 837-841