

INTOXICAÇÃO POR PARAQUATO E TERAPÊUTICA COM HEMOCARBOPERFUSÃO

RUI CASTRO, CATARINA PRATA, LUIS OLIVEIRA, MARIA JOÃO CARVALHO, JOSEFINA SANTOS, FÉLIX CARVALHO, TERESA MORGADO

Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Vila Real – Peso da Régua.
REQUIMTE, Departamento de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Porto.

RESUMO

A intoxicação por Paraquato é relativamente frequente na região de Trás-os-Montes. Foram admitidos no nosso Serviço de Urgência 31 doentes, de Abril 1997 a Junho 2004, por presumível intoxicação com Paraquato. Em 30 casos a intenção foi suicida e todos ingeriram o tóxico por via oral. Foi sempre efectuada descontaminação da pele, lavagem gástrica e administrado carvão activado ou terra de Fuller. A primeira intervenção médica foi efectuada após 1h14min em mediana [9min-1h 26min].

Por doseamento laboratorial (n=13) e/ou observação clínica (n=11) confirmou-se a absorção digestiva do tóxico em 24 doentes (17 sexo masculino - 7 sexo feminino; 49 ± 17 anos). A quantidade aproximada ingerida, foi superior nos 15 doentes que faleceram relativamente aos nove sobreviventes (170±60 mL vs 25±10 mL; P<0,001). O Paraquato sérico médio inicial de sete dos doentes que faleceram era superior ao de seis doentes que sobreviveram (8.3±6.9 mg/L vs 0.4±0.3 mg/L; P<0.01). Todos os doentes com Paraquato sérico superior a 1.7 mg/L faleceram. Em dez dos treze doentes com doseamento plasmático de Paraquato, os valores urinários simultâneos iniciais eram significativamente inferiores nos sobreviventes (38±37 mg/L; em seis dos nove doentes sobreviventes) relativamente aos doentes falecidos (465±536 mg/L; em quatro dos quinze doentes falecidos; P<0.04).

Integramos a técnica de hemocarboperfusão na terapêutica desta intoxicação em Janeiro de 1998. Foi efectuada em 25 doentes até Junho de 2004. Relativamente aos 24 doentes em que se obteve confirmação da intoxicação, efectuamos hemocarboperfusão apenas em 20 casos (12/15 dos falecidos e 8/9 dos sobreviventes; P=NS). Nos sobreviventes, o número total de sessões foi idêntico (2.0±1.0 vs 1.5±1.2; P=NS), o tempo total de hemocarboperfusão foi superior (7h58min vs 5h37min; P=0.07) mas o início da primeira sessão até foi mais tardio (7h44min vs 4h18min; P=0.04).

Avaliamos diversos sinais clínicos e laboratoriais à entrada no Serviço de Urgência, procurando encontrar marcadores de mau prognóstico vital. Os doentes que não sobreviveram apresentaram mais frequentemente hipernatremia, hipocaliemia, hiperglicemia e insuficiência renal aguda, manifestada por elevação da creatinina ou pela instalação de oligúria, (P<0.05). No entanto, não nos parece correcto atribuir valor prognóstico a estas alterações, com excepção da insuficiência renal, tendo em conta a variabilidade temporal entre a intoxicação e a primeira avaliação laboratorial.

A evolução rápida para choque conduziu à morte de sete doentes no próprio dia da admissão e de outros quatro no dia seguinte. A sobrevivência mediana dos doentes falecidos foi de 1.2 dias [0.1-13.2 dias]. Não foi pesquisada a eventual evolução para fibrose pulmonar dos nove sobreviventes e sete não foram seguidos após a alta (seguimento mediano de 14 dias [2-1053 dias]).

A intoxicação por Paraquato foi altamente letal. Faleceram 63% dos nossos doentes em que a intoxicação foi confirmada. Na nossa amostra a hemocarboperfusão não permitiu reduzir a mortalidade.

Palavras chave: Insuficiência renal aguda, intoxicação por Paraquato, hemocarboperfusão, herbicida, Paraquato

SUMMARY

PARAQUAT INTOXICATION AND HEMOCARBOPERFUSION

In the northeast of Portugal, paraquat intoxication is common.

We report 31 patients, admitted at our institution from April 1997 to June 2004, with suspected paraquat intoxication. Thirty cases had suicidal intention and all have ingested the toxic by mouth. Treatment consisted of skin and digestive decontamination with gastric washing and activated charcoal or Fuller's Earth. The first medical care was performed after 1h14min at median [9min-1h 26min].

By laboratory measurement (n=13) and/or clinical observation (n=11) it was possible to confirm the gastrointestinal absorption of paraquat for 24 patients (17 male - 7 female; 49 ± 17 years).

The estimated ingested volume was higher for 15 non-survivors relatively to nine survivors (170±60 mL vs 25±10 mL; P<0,001). Initial serum paraquat of seven non-survivors was also higher than the serum level of six survivors (8.3±6.9 mg/L vs 0.4±0.3 mg/L; P<0.01). Remarkably, all patients with serum paraquat higher than 1.7 mg/L did not survive. The paraquat urine level, simultaneous to the first serum determination, was higher for six survivors (38±37 mg/L) comparing with four non-survivors patients (465±536 mg/L; P<0.04).

Hemoperfusion with activated charcoal was performed after December 1997 until June 2004 for 25 patients. Twenty of the 24 patients confirmed for paraquat intoxication were treated with this technique (12/15 of the non-survivors and 8/9 of the survivors; p=NS). Total number of sessions was identical (2.0±1.0 vs 1.5±1.2; P=NS), total time of hemoperfusion was higher (7h58min vs 5h37min; P=0.07) but the beginning of the first session was later (7h44min vs 4h18min; P=0.04) for the survivors.

Clinical signs and laboratory analysis were collected at admission trying to detect markers of prognostic survival value. Hyponatremia, hypokaliemia, hyperglycemia and acute renal failure were more frequent for non-survivors (P<0.05) but the variable timing of the first laboratorial determination jeopardize our analysis, perhaps excluding acute renal failure.

Rapid evolution to shock, lead to death for seven patients at the first day of admission and to another four deaths at the next day. Median survival of non-survivors was 1.2 days [0.1-13.2]. Evolution to pulmonary fibrosis for the nine survivors was not investigated (median follow-up: 14 days [2-1053]).

Paraquat intoxication was highly lethal, leading to a 63% mortality rate of our patients. Hemoperfusion did not revealed any survival advantage for our patients.

Key words: Acute renal failure, hemoperfusion, herbicide, paraquat, paraquat intoxication

INTRODUÇÃO

O Paraquato é um herbicida biperidílico muito utilizado em Trás-os-Montes e comercializado em Portugal como Gramoxone SYNGENTA, Paraquato SAPEC ou Paraquato SELECTIS (teor de substância activa de 200 g/l). É inactivado pelo solo e não deixa resíduos tóxicos pelo que não se acumula na cadeia alimentar¹. A sua utilização na agricultura é segura, desde que sejam respeitadas as normas de segurança.

Um estudo forense efectuado na região centro de Portugal de Janeiro de 2000 a Dezembro de 2002, por autópsias e amostras de suspeitas de intoxicação, revelou nas 111 análises positivas 31 casos de intoxicação por Paraquato (27.9%)². Neste estudo também foi possível verificar o aumento progressivo das intoxicações por herbicidas, da década de 1950 até à década de 1990.

Os doentes intoxicados referem dor epigástrica, mal-estar generalizado e astenia. Surgem vômitos, diarreia e

erosões ou queimaduras na mucosa orofaríngea e no esôfago.

O Paraquato é absorvido pelo aparelho gastrointestinal mas não pela superfície cutânea íntegra. Não existe evidência de absorção significativa da sua apresentação em aerossol¹. Sendo difícil calcular a quantidade de tóxico realmente ingerida, é considerada letal a ingestão oral de 10 a 20 ml de solução de Paraquato a 20% (2 a 4 gramas)^{1,3}. O contacto cutâneo com o tóxico pode ser potencialmente mortal, dependendo da sua integridade^{4,5}. A administração oral de Paraquato em ratos, resultou na excreção de 94% nas fezes e de 6% na urina no espaço de 48 horas¹.

Os microsomas hepáticos, pulmonares e renais são capazes de gerar radicais de Paraquato e de produzir H₂O₂. Este, na presença do ião superóxido, origina espécies reactivas de oxigénio mais tóxicas para as células através do stress oxidativo das suas membranas^{3,6}.

Depois de um período de latência, o Paraquato provoca congestão pulmonar marcada com edema da maioria dos alvéolos e excesso de macrófagos em outros. Este é o seu efeito tóxico major porque se concentra nos pulmões, a área corporal com maior concentração de oxigénio. A morte geralmente é precedida por dispneia e cianose. Podem surgir crepitações pulmonares. A radiografia do tórax inicialmente revela micro-infiltrados pulmonares difusos. As provas funcionais respiratórias são, geralmente, anormais⁷. Na autópsia, surgem lesões das vias respiratórias superiores e derrame pleural. Os pulmões encontram-se sólidos, com hemorragias (incluindo sub-pleurais) e histologicamente existe edema e infiltração alveolar progressiva por proliferação fibroblástica das paredes alveolares⁸.

O Paraquato também pode provocar insuficiência renal grave, por necrose tubular aguda com predomínio nos túbulos proximais, que se pode instalar em 24 horas^{1,9}. No entanto, a lesão renal é menos frequente e geralmente mais tardia relativamente à lesão pulmonar. A toxicidade renal directa é agravada pela hipovolémia desencadeada por perdas digestivas e eventual diurese forçada³. A excreção renal do Paraquato é bifásica, com uma fase precoce mais rápida e uma fase tardia mais lenta. Esta última é atribuível à redistribuição tecidual, sendo obviamente afectada se existir disfunção renal significativa.

A causa de morte na intoxicação por Paraquato é a falência múltipla de órgãos, com predomínio da insuficiência respiratória, hepato-celular, supra-renal e do sistema nervoso central. As intoxicações menos graves podem conduzir apenas a lesões cáusticas digestivas e disfunções orgânicas de aparecimento mais lento. Os sobreviventes da fase aguda da intoxicação podem desenvolver fibrose pulmonar, que geralmente se revela mortal^{3,10}.

O tratamento da intoxicação por Paraquato baseia-se fundamentalmente na descontaminação gastrointestinal. É fundamental empregar todo o esforço na remoção da maior parte do tóxico antes da sua absorção digestiva e reforçar a sua eliminação renal. A lavagem gástrica deve ser efectuada de forma a evitar lesões esofágicas. No mínimo 2 g/Kg de carvão activado ou 1 litro de terra de Fuller deve ser introduzido no estômago, se possível nas primeiras duas horas após a ingestão. As medidas gerais de suporte incluem a administração de fluidos intra-venosos, analgésicos, cuidados da orofaringe (alívio da ulceração e inflamação) e dieta zero na presença ou suspeita de feridas orofaríngeas ou esofágicas. Como o Paraquato é excretado livremente pelos glomérulos renais mas também é reabsorvido pelos túbulos a diurese forçada poderia ser benéfica, mas deixou de ser recomendada. A utilização de oxigénio deve ser evitada, excepto na insuficiência respiratória grave, porque potencia a toxicidade do Paraquato^{3,11,12}.

As técnicas de substituição renal, como a hemodiálise e a diálise peritoneal podem ser necessárias nos casos de insuficiência renal grave. Este tóxico é dialisável mas a utilização destas técnicas para a sua remoção não é considerada eficiente.

A hemocarboperfusão é uma técnica caracterizada pela passagem de sangue por um circuito extra-corporal contendo um dispositivo com partículas adsorventes, geralmente de carvão activado (Figura 1)^{13,14}. Pode reduzir a mortalidade da intoxicação por Paraquato, se utilizada nas primeiras doze horas, já que revelou maior eficiência na sua eliminação relativamente à hemodiálise especialmente para concentrações séricas do tóxico de 1-2 ppm¹⁵⁻¹⁸.



Fig. 1 - Técnica de hemocarboperfusão

Descrevemos 31 casos de doentes admitidos no nosso Serviço de Urgência, de Abril 1997 a Junho 2004, por presumível intoxicação com Paraquato. Analisamos diversas características clínicas, laboratoriais e da terapêutica dos 24 doentes em que se confirmou a absorção digestiva

do tóxico por doseamento laboratorial (n=13) e/ou observação clínica (n=11).

DOENTES E MÉTODOS

Foram revistos os processos clínicos de 31 doentes admitidos no nosso Serviço de Urgência, de Abril 1997 a Junho 2004, por presumível intoxicação com Paraquato. Em 30 casos a intenção foi suicida e todos ingeriram o tóxico por via oral.

Foi sempre efectuada descontaminação da pele, lavagem gástrica e administrado carvão activado ou terra de Fuller por sonda nasogástrica. A primeira intervenção médica, no nosso Hospital (n=12) ou em outra Unidade de Saúde (n=19), foi efectuada após 1 hora e 14 minutos da intoxicação (mediana; [9min-11h 26min]).

A quantidade aproximada ingerida foi descrita, sempre que possível, pelos próprios doentes mas em alguns casos foi inferida pelo volume em falta no recipiente utilizado. Em onze casos não foi possível essa determinação aproximada. Num caso foi possível afastar completamente a ingestão do tóxico.

Foi pesquisada a existência de vômito imediato após a ingestão do tóxico. Esta é uma reacção relativamente frequente, explicada pela adição de um emético ao Gramoxone®.

Foram considerados relevantes para a intoxicação os seguintes antecedentes pessoais: neurose depressiva (n=7), alcoolismo (n=6), tentativas prévias de suicídio (n=3), doenças psiquiátricas (n=3), oligofrenia (n=2) e doença neoplásica (n=1).

Sete doentes foram excluídos desta revisão por não ter sido possível confirmar a intoxicação, por meios clínicos ou laboratoriais.

Por doseamento laboratorial (n=13) e/ou observação clínica (n=11) confirmou-se a absorção digestiva do tóxico em 24 doentes (17 sexo masculino - 7 sexo feminino; 49±17 anos; [18-85 anos]). O diagnóstico clínico foi efectuado por provas circunstanciais como a história de ingestão (pelo doente ou observadores), provas de ingestão (embalagem utilizada, resíduos, cheiro e cor) e sinais clínicos (vômitos e/ou drenagem gástrica do tóxico, inflamação ou ulceração das mucosas)¹². Existem testes qualitativos na urina (bases e ditionito de sódio) que permitem uma análise rápida no próprio serviço de urgência mas foram utilizados apenas em 3 dos 24 doentes analisados e foram sempre positivos.

A quantificação dos valores séricos e urinários do Paraquato foi efectuada no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia do Porto. O soro foi tratado com ácido 5-sulfosalicílico (5% concentração final) com o objectivo de precipitar as proteínas. Não se procedeu a este

passo na urina. As amostras foram de seguida centrifugadas a 13.000 g a 4°C, durante 10 minutos. As fracções sobrenadantes resultantes foram separadas e de imediato alcalinizadas com NaOH 10 N (pH > 9). De seguida adicionou-se ditionito de sódio (reductor) para originar o radical do Paraquato, o qual apresenta cor azul. A quantificação foi realizada através de um método espectrofotométrico baseado na segunda derivada do espectro obtido usando um espectrofotómetro modelo Shimadzu UV/Vis 160¹⁹. A determinação do Paraquato foi efectuada através da medição da amplitude dos picos entre 396-403 nm do espectro da segunda derivada. A recta de calibração entre 0,2-8,0 µg/mL obedece à lei de Lambert-Beer. O limite de quantificação do método foi de 0,1 g/mL.

A técnica de hemocarboperfusão (Figura 1) teve o seu início, no nosso Hospital, em Janeiro de 1998 e foi efectuada apenas em 20 doentes. Não se realizou em dois casos anteriores à disponibilidade da técnica, num caso porque o valor plasmático de Paraquato era muito baixo e num quarto caso por ter evoluído rapidamente para a morte. Implicou a introdução de cateteres centrais e foi utilizado o módulo de sangue da máquina de hemodiálise AK10 da Gambro®, com cartuchos de carvão activado Adsorba® 150 ou 300.

Avaliamos através dos registos clínicos, à entrada no nosso Serviço de Urgência, os seguintes parâmetros: tensão arterial, frequência cardíaca, temperatura axilar, saturação de O₂, diurese, hemoglobina, contagem de leucócitos e de plaquetas, estudo de coagulação e diversos valores bioquímicos. Esses parâmetros foram analisados retrospectivamente, em função da sobrevivência dos doentes, na tentativa de determinar a existência de marcadores de mau prognóstico.

Existem normogramas que relacionam a concentração de Paraquato no plasma e o tempo decorrido após a intoxicação com a sobrevivência dos doentes. O mais utilizado é o normograma de Hart²⁰. Foi mesmo adaptado para permitir encontrar uma faixa de valores séricos do tóxico, em função do tempo de intoxicação, em que seria útil efectuar a hemocarboperfusão. Os valores superiores a essa faixa seriam altamente letais e os valores inferiores relativamente inócuos, em qualquer dos casos conferindo pouco interesse à utilização desta técnica.

As diferenças entre grupos foram analisadas pelo teste *t* de Student e consideradas significativas para valores de P<0.05. A maioria dos dados foram apresentados com média ± DP mas para as variáveis não contínuas optou-se, quase sempre, pela sua apresentação em mediana e respectivos valores máximos e mínimos. A relação entre o tratamento com hemocarboperfusão e a mortalidade por

ingestão de Paraquato foi avaliada pela prova do χ^2 .

RESULTADOS

Em trinta casos a intenção da intoxicação por Paraquato foi suicida e apenas um doente alegou ingestão acidental. Todos ingeriram o tóxico por via oral. A primeira intervenção médica, no nosso Hospital (n=12) ou em outra Unidade de Saúde (n=19), foi relativamente rápida (mediana=1 hora e 14 minutos; [9min-1h 26min]). Essa intervenção até foi mais rápida nos doentes que vieram a falecer (medianas: 1h 03min vs 2h 24min, $P<0.05$).

Dado que sete doentes foram excluídos por não ter sido possível confirmar a intoxicação por meios clínicos ou laboratoriais, na restante análise foram apenas avaliados os 24 casos confirmados por doseamento laboratorial (n=13) e/ou observação clínica (n=11).

Na Figura 2 apresentamos a distribuição anual destas 24 intoxicações. Verificaram-se mais casos de intoxicação por Paraquato em 1998 (n=6) e nos cinco meses de Março a Julho (17 vs 7 nos restantes sete meses do ano; $P<0.05$).

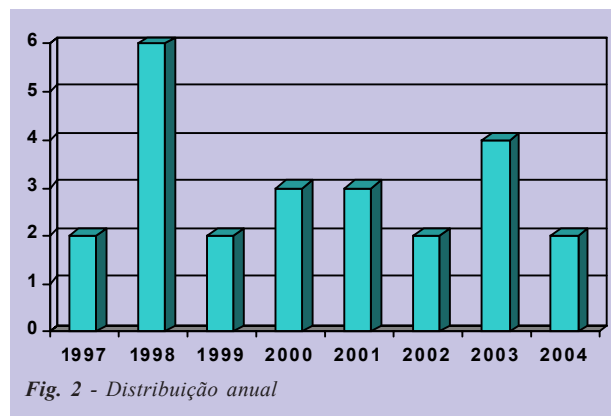


Fig. 2 - Distribuição anual

Para estes 24 doentes foi pesquisada a existência de vômito imediato. Sete dos nove sobreviventes confirmaram esse vômito, enquanto que apenas quatro dos quinze falecidos o fizeram ($P<0.05$).

A quantidade média ingerida foi de 120 ± 90 mL. Foi claramente superior nos 15 doentes que faleceram, relativamente aos nove sobreviventes (170 ± 60 mL vs 25 ± 10 mL; $P<0,001$). Todos os doentes que seguramente ingeriram mais de 30 mL de Paraquato faleceram (n=10).

O Paraquato sérico médio inicial de treze doentes foi 4.7 ± 6.4 mg/L [0.07-22.7 mg/L]. O valor sérico de Paraquato de sete doentes que vieram a falecer, dos treze em que foi possível essa determinação, era significativamente superior ao dos restantes seis que sobreviveram (8.3 ± 6.9 mg/L vs 0.4 ± 0.3 mg/L; $P<0.01$). Todos os doentes com Paraquato sérico superior a 1.7 mg/L faleceram.

Foi possível determinar uma correlação significativa entre a quantidade ingerida e o nível sérico de Paraquato ($R^2=0.455$).

No quadro I apresentamos o volume aproximado ingerido, o primeiro nível plasmático com o respectivo espaço de tempo decorrido relativamente à intoxicação, o número de sessões de hemocarboperfusão, o espaço de tempo decorrido da intoxicação ao início da técnica e o número de horas que foi efectuada, bem como a evolução destes 24 doentes. O primeiro valor sérico foi determinado, nos doentes que efectuaram hemocarboperfusão, no início da primeira sessão da técnica.

Das variáveis clínicas e laboratoriais avaliadas (quadro II), destacamos a maior tendência para hipernatremia ($P=0.03$), hipocaliemia ($P<0.01$), hiperglicemia ($P<0.01$) e insuficiência renal aguda (manifestada por elevação da creatinina; $P<0.01$ ou pela instalação de oligúria; $P=0.04$) no grupo de doentes que veio a falecer.

QUADRO II - Variáveis clínicas e laboratoriais

	Sobreviventes (n=9)	Falecidos (n=15)	P
Temperatura (°C)	36.1±0.2	36.3±1.3	NS
Tensão Arterial (mmHg)			
sistólica	120±19	140±35	NS
diastólica	73±11	74±17	NS
Média	89±12	96±22	NS
Frequência cardíaca (/min)	78±13	85±14	NS
Saturação O ₂ (%)	96±5	92±5	NS
Diurese (L/dia)	3.0±2.3	1.6±1.4	0.058
Oligúria (<400 cc/dia)	0/9	4/15	0.04
Hb (g/dL)	14.3±1.7	15.0±2.3	NS
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	10±3	12±6	NS
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	209±109	213±106	NS
Tempo Protrombina (seg.)	13.7±1.3	15.3±1.6	0.08
Tempo Tromboplastina act. (seg.)	30.2±3.9	35.2±11.8	NS
Sódio (mEq/L)	139±2	142±5	0.03
Potássio (mEq/L)	3.7±0.4	3.2±0.5	<0.01
Cálcio (mg/dL)	8.4±0.6	9.1±1.6	NS
Glicose (mg/dL)	109±33	203±98	<0.01
Creatinina (mg/dL)	0.8±0.2	1.6±0.8	<0.01
DHL (U/L)	330±100	600±670	NS
Bilirrubina total (mg/dL)	0.6±0.2	0.8±0.5	NS
T.G.O. (U/L)	35±24	61±53	NS
T.G.P. (U/L)	26±13	26±18	NS
γ.G.T. (U/L)	71±66	215±361	NS
Albumina (g%)	4.2±0.7	4.8±1.1	NS

O normograma de Hart com o Percentil₅₀ de mortalidade e o Paraquato sérico inicial dos 13 doentes em que foi determinado, encontra-se na figura 3. Todos os doentes que vieram a falecer apresentavam valores séricos acima do Percentil₅₀.

QUADRO 1 - Dados epidemiológicos, clínicos e da hemocarboperfusão

Idade (anos)	Sexo	Volume ingerido (mL)	1º nível plasmático (mg/L)	Sessões de HCP* (n)	Início da HCP* e/ou colheita de nível sérico** (horas:minutos)	Tempo total de HCP* (horas)	Evolução (Sobrevivente ou Falecido)
19	F	30		3	4:24	10:00	S
39	F	15	0.4	2	2:30	6:00	S
40	M		0.4	2	4:00	7:00	S
41	F		0.3	2	5:18	6:00	S
44	M	15	0.07		3:30		S
44	M	30		3	13:30	15:00	S
53	M		0.82	3	6:00	9:45	S
53	F		0.17	1	7:00	4:00	S
72	M	30		2	19:15	6:00	S
18	M	200					F
27	M			1	10:30	1:30	F
33	M						F
39	M	100	4.0	2	5:05	7:00	F
44	F	30	9.0	2	4:30	5:50	F
45	M	500	1.75	4	5:46	11:15	F
49	M	200					F
50	M	200	22.7	2	4:15	5:15	F
54	M		7.3	2	4:00	6:00	F
55	M	200	4.9	4	4:10	11:00	F
60	F	200		1	2:10	3:10	F
70	M	100		1	3:15	3:30	F
71	F			1	2:30	4:30	F
75	M	200	8.7	2	2:10	7:00	F
85	M	600		1	3:25	1:30	F

*HCP-hemocarboperfusão; **espaço de tempo decorrido desde a intoxicação

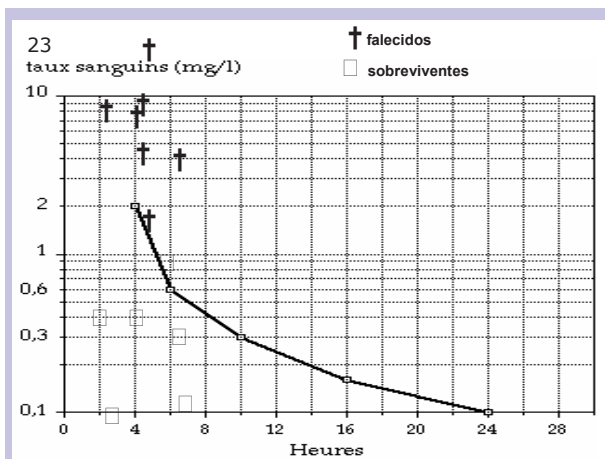


Fig. 3 - Normograma de Hart

Em dez dos treze doentes com doseamento plasmático de Paraquato, os valores urinários simultâneos iniciais foram mais elevados em quatro doentes falecidos (465 ± 536 mg/L) relativamente a seis sobreviventes (38 ± 37 mg/L; $P < 0.04$).

Integramos a técnica de hemocarboperfusão na terapêutica desta intoxicação em Janeiro de 1998. Foi efectua-

da em 25 doentes até Junho de 2004. Relativamente aos 24 doentes em que se obteve confirmação da intoxicação, foi realizada hemocarboperfusão em 20 casos (12/15 dos falecidos e 8/9 dos sobreviventes; $P = NS$).

As veias cateterizadas foram as jugulares internas ($n = 11$), as subclávias ($n = 7$) e as femurais ($n = 2$). O débito de sangue utilizado foi de 100 a 150 mL/minuto e as doses de heparina para anticoagulação do circuito extra-corporal foram de 3600 ± 1400 U em *bolus* inicial e 2000 ± 1800 U/hora.

O número total de sessões foi relativamente idêntico nos oito sobreviventes relativamente aos doze doentes que vieram a falecer (2.0 ± 1.0 vs 1.5 ± 1.2 ; $P = NS$). Sendo redundante que o tempo total de hemocarboperfusão foi tendencialmente superior nos sobreviventes (7h58min vs 5h37min; $P = 0.07$), é significativo que o início da primeira sessão tivesse sido mais tardio relativamente aos doentes que não sobreviveram (7h44min vs 4h18min; $P = 0.04$).

A adaptação do normograma de Hart²⁰ à indicação para hemocarboperfusão foi utilizada, apenas de forma retrospectiva, nos nossos 13 doentes em que foi possível a determinação sérica do Paraquato e está representada

na Figura 4. Os doentes falecidos que efectuaram hemocarboperfusão apresentavam, com uma excepção, valores séricos do tóxico acima da faixa com indicação para a técnica.

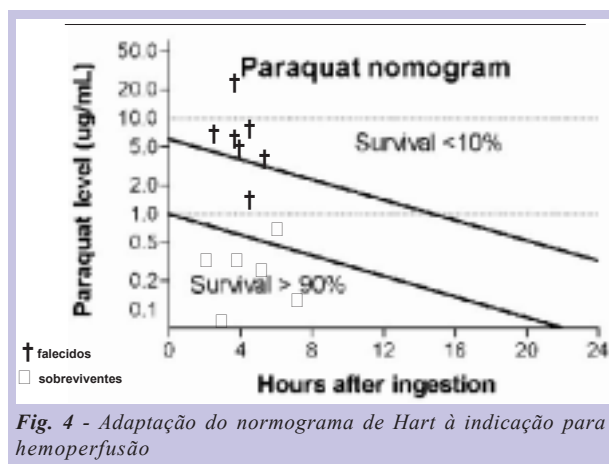


Fig. 4 - Adaptação do normograma de Hart à indicação para hemoperfusão

Foi possível determinar o nível sérico de Paraquato pré e pós hemocarboperfusão em seis sessões (pré mg/L–pós mg/L-tempo da sessão h:min: 0.3-0.0-3:30; 0.4-0.0-3:00; 0.82-0.47-3:00; 3.1-1.4-4:00; 4.9-1.7-3:00; 22.7-8.3-1:15).

A evolução rápida para choque conduziu à morte de sete doentes no próprio dia da admissão e de outros quatro no dia seguinte. O tempo de vida dos doentes que vieram a falecer foi muito reduzido (mediana=1.2 dias; [0.1-13.2 dias]). Três faleceram em menos de 12 horas, quatro das 12 às 24 horas, quatro no segundo dia, dois até ao sétimo dia e apenas dois após sete dias (total=15). A mortalidade dos 24 doentes com intoxicação confirmada foi de 63% (15/24).

Não foi pesquisada a eventual evolução para fibrose pulmonar dos nove doentes sobreviventes. Sete deles não foram mesmo seguidos após a alta (seguimento mediano: 14 dias [2-1053]).

DISCUSSÃO

Os efeitos herbicidas do Paraquato foram descobertos no final da década de 1950, tendo sido lançado no mercado em 1962. Actualmente é o segundo herbicida mais vendido em todo o mundo. As suas utilizações permitem aumentar a produtividade agrícola, diminuindo as necessidades de preparação dos solos e evitando a sua erosão^{3,12}.

Em algumas partes do mundo, sobretudo nos países subdesenvolvidos, os pesticidas provocam mais mortes do que as doenças infecciosas²¹. Por exemplo, a introdução do Paraquato na agricultura na década de 1970 nas Caraíbas conduziu rapidamente à sua liderança nas intoxicações. Em 1982, 37 (64.9%) das 57 mortes por intoxicação

em Trinidad, foram provocadas pelo Paraquato²² e em 1996 esses números passaram para 39/48 (81.3%)²³. Na Samoa foi possível, limitando a sua disponibilidade, diminuir de forma significativa os suicídios com este herbicida²⁴.

Os mecanismos de toxicidade do Paraquato dependem da sua concentração nas células alveolares pulmonares ou renais, através de um sistema de transporte activo. Promove um ciclo *redox* e a produção de espécies reactivas de oxigénio, conduzindo a lesões pulmonares agudas ou subcrónicas e a necrose tubular renal aguda^{3,6,10,12,25}.

A insuficiência renal aguda pode resultar desta toxicidade tubular directa mas também de alterações hemodinâmicas. Por outro lado, vai condicionar maior acumulação pulmonar do tóxico diminuindo a sua excreção renal. Assim, salienta-se a vantagem de todas as medidas tendentes a prevenir a insuficiência renal na intoxicação por Paraquato¹². Com função renal preservada, a eliminação do Paraquato, por essa via, é 3 a 10 vezes mais eficiente do que por hemoperfusão³. Por outro lado, Fairshier num estudo em três doentes que vieram a falecer 16.5 horas, 22 dias e 23 dias após a intoxicação, verificou que nas primeiras 8 horas foi possível remover 713 mg de Paraquato por hemodiálise e apenas 340 mg por diurese forçada²⁶. Depois do primeiro dia de ingestão, a hemodiálise e a diurese forçada perdem a eficácia de remoção. Neste mesmo estudo, o doente que faleceu mais rapidamente apresentava maior concentração de Paraquato nos rins (14 µg/g) e no fígado (13.2 µg/g) do que nos pulmões (3.8 µg/g).

Os doentes intoxicados por Paraquato que desenvolvam insuficiência renal aguda podem necessitar de hemodiálise. Esta técnica, segundo alguns autores não é eficiente na eliminação do Paraquato em concentrações séricas muito baixas (1-2 ppm)^{15,27,28} mas existem estudos contraditórios^{29,30}. Embora a molécula do Paraquato tenha baixo peso molecular (256.3D) e baixa ligação às proteínas que facilitam a sua dialisância, a sua rápida distribuição pelos tecidos e posterior redistribuição lenta conduz a reduzidas concentrações plasmáticas, nomeadamente após a primeira fase da intoxicação, explicando o baixo rendimento da hemodiálise na sua remoção¹².

Na nossa revisão, a insuficiência renal aguda logo à entrada no Serviço de Urgência, mostrou ser um indicador negativo para a sobrevivência dos doentes quer sob a forma de elevação da creatinina ($P<0.01$) quer pela instalação de oligúria ($P<0.05$). A hipernatremia, a hipocaliemia e a hiperglicemia à entrada no Serviço de Urgência também predominaram nos doentes falecidos mas, no entanto, não nos parece correcto atribuir valor prognóstico a estas alterações. O tempo que decorreu entre a ingestão do tóxico

e a primeira avaliação laboratorial foi muito variável e esse espaço temporal é determinante para as alterações metabólicas, desencadeadas pelo tóxico ou pela terapêutica utilizada.

A hemoperfusão tem sido defendida neste contexto mas a sua eficácia mantém-se controversa³¹. Os doentes que ingeriram quantidades no limite da letalidade ou cuja probabilidade de sobrevivência se situe entre 20 e 70% no normograma de Hart²⁰ e que cumulativamente se apresentam até 12 horas após a intoxicação, podem beneficiar desta técnica^{11,12,15-18,32,33}. Nestes casos o Paraquato pode ainda não estar distribuído pelos tecidos em quantidade tóxica e pequenas reduções dos níveis séricos, por esta técnica, podem melhorar a sobrevivência.

Por outro lado, os doentes que ingeriram quantidades superiores à dose letal, que geralmente apresentem prognóstico muito reservado pelas curvas de Hart²⁰, não parecem beneficiar da técnica. Do ponto de vista prático, no entanto, é impossível comprovar qual a quantidade efectivamente ingerida e o doseamento sérico inicial para a interpretação do normograma demora algumas horas. Assim, tem sido prática no nosso Hospital efectuar, sempre que possível, uma sessão inicial de hemocarboxperfusão de cerca de quatro horas. As sessões seguintes, nos nossos doentes, dependeram obviamente da sua sobrevivência e daquela interpretação.

Um outro estudo, de Jones AL, em 375 doentes intoxicados por Paraquato dos quais 41 efectuaram hemodiálise ou hemoperfusão, permitiu a elaboração duma fórmula logarítmica estimativa da sobrevivência para um dado tempo de intoxicação e de concentração: $\exp(\text{logit}) / [1 + \exp(\text{logit})]$ em que $\text{logit} = 0.58 - 2.33 \times \log(\text{concentração plasmática de Paraquato}) - 1.15 \times \log(\text{h após a ingestão})$ ³⁴.

A utilização de hemoperfusão contínua pode prolongar a vida e permitir o recurso a outras modalidades de tratamento como o transplante pulmonar^{12,16,17,35}.

Dos nossos 24 doentes intoxicados por Paraquato, foram submetidos a hemocarboxperfusão apenas vinte (12/15 dos falecidos e 8/9 dos sobreviventes; P=NS). O número total de sessões foi relativamente idêntico nos oito sobreviventes relativamente aos doze doentes que vieram a falecer (2.0 ± 1.0 vs 1.5 ± 1.2 ; P=NS). Paradoxalmente, o início da técnica foi mais tardio nos doentes que sobreviveram (7h44min vs 4h18min; P=0.04).

A eficácia da hemocarboxperfusão e da hemodiálise é controversa, pelos motivos já apontados. No entanto, a maioria dos clínicos após uma avaliação inicial da quantidade ingerida e da colheita de amostras de soro para quantificação da concentração do Paraquato, opta por efectuar 4 a 6 horas de uma destas técnicas logo após a

entrada do doente no Serviço de Urgência. A manutenção diária destes tratamentos depende dos níveis séricos do tóxico. A combinação da hemocarboxperfusão e da hemodiálise, em série, revelou-se mais eficaz na sua remoção³⁶.

Na nossa amostra a técnica de hemocarboxperfusão não influenciou positivamente a sobrevivência. Inclusivamente, um dos casos que se apresentava na faixa do normograma adaptado com indicação para a técnica, veio a falecer. Salientamos, no entanto, que o normograma pode ser falível em função da imprecisão da hora da intoxicação e também do número reduzido de doentes analisados (n=20).

A intoxicação com Paraquato em dose elevada pode dar origem a morte rápida por falência múltipla de órgãos^{3,12,35}. Sete (24%) dos nossos doentes faleceram no próprio dia da admissão e outros quatro (17%) no dia seguinte. O tempo de sobrevivência dos doentes que vieram a falecer foi reduzido (mediana=1.2 dias; [0.1-13.2 dias]).

Com doses mais baixas do Paraquato a lesão pulmonar inicial parece regredir mas, na realidade, desenvolve-se fibrose pulmonar. Esta é caracterizada pela proliferação rápida dos fibroblastos, resultando na perda da arquitectura pulmonar com interferência nas trocas gasosas. A depleção de surfactante alveolar e uma resposta inflamatória também contribuem para a toxicidade pulmonar^{12,37}. Nos nossos nove doentes sobreviventes não foi pesquisada a eventual evolução para fibrose pulmonar e sete deles não foram mesmo seguidos após a alta (seguimento mediano: 14 dias [2-1053]).

Em conclusão, nos nossos doentes intoxicados com Paraquato a precocidade da primeira intervenção terapêutica, incluindo a lavagem gástrica, e a utilização de hemocarboxperfusão não permitiram reduzir a mortalidade. Esta foi elevada (63%) e correlacionou-se com o volume ingerido, os níveis plasmáticos e urinários e a instalação de insuficiência renal aguda.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization: Paraquat health and safety guide. 1991; 51. Acedido em www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg051.htm
2. TEIXEIRA H, PROENÇA P, ALVARENGA M, OLIVEIRA M, MARQUES EP, VIEIRA DN: Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: three years analysis. *Forensic Science International* 2004; 143: 199-204.
3. SERRA A, DOMINGOS F, MARTINS PRATA M: Intoxicação por Paraquat. *Acta Médica Port* 2003; 16: 25-32.
4. BINNS CW: A deadly cure for lice- a case of paraquat poisoning. *P N G Med J* 1976; 19: 105-7.
5. OKONEK S, WRONSKI R, NIEDERMAYER W, OKONEK

- M, LAMER A: Near fatal percutaneous paraquat poisoning. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 655-9.
6. DIOGO BARATA J, GONÇALVES M, BRUGES M, SIMÕES J: Desferrioxamina no tratamento da intoxicação por paraquat. *Rev Port Nefrol Hipert* 1997; 11: 57-60.
7. BISMUTH C, GARNIER R, DALLY G, FOURNIER PE, SCHERRMAN JM: Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 461-74.
8. CARSON DJ, CARSON ED: The increasing use of paraquat as a suicidal agent. *Forensic Sci* 1976; 7: 151-60.
9. VAN VLEET TR, SCHNELLMANN RG: Toxic nephropathy: Environmental chemicals. *Semin Nephrol* 2003; 23: 500-8.
10. IM JG, LEE KS, HAN MC, KIM SJ, KIM IO: Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 697-701.
11. World Health Organization meeting on paraquat. *JMPR*. Acedido em http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166519X_paraquat.pdf
12. Intoxicação por Paraquato - Um guia prático para o diagnóstico, primeiros socorros e tratamento hospitalar. Syngenta Crop Protection - Soluções para a Agricultura, Lda. Acedido em www.syngenta.pt
13. YATZIDIS IT, VOUDICLARI S, OREOPOULOS D et al: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1965; 32: 216-7.
14. WINCHESTER JF: Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 26-30.
15. OKONEK S, HOFMANN A, HENNINGSEN B: Efficacy of gut lavage, hemodialysis, and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch Toxicol* 1976; 36: 43-51.
16. OKONEK S, BALDAMUS CA, HOFMANN A, SCHUSTER CJ, BECHSTEIN PB, ZOLLER B: Two survivors of severe paraquat intoxication by *continuous hemoperfusion*. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 957-9.
17. OKONEK S, WEILEMANN LS, MAJDANDZIC J, SETYADHARNA H et al: Successful treatment of paraquat poisoning: Activated charcoal per os and "continuous hemoperfusion". *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 807-19.
18. Tabei K, ASANO Y, HOSODA S: Efficacy of charcoal hemoperfusion in paraquat poisoning. *Artif Organs* 1982; 6: 37-42.
19. FUKE C, AMENO K, AMENO S et al: A rapid, simultaneous determination of paraquat and diquat in serum and urine using second-derivative spectroscopy. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 214-6.
20. HART TB, NEVITT A, WHITEHEAD A: A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1984; 2: 1222-3.
21. EDDLESTON M, KARALLIEDDE L, BUCKLEY N, FERNANDO R et al: Pesticide poisoning in the developing world- a minimum pesticides list. *Lancet* 2002; 360: 1163-7.
22. RAHAMAN R, POON-KING T: Paraquat as a cause of self-poisoning in South Trinidad (1972-1982). *West Indian Med J* 1984; 32: 37-8.
23. HUTCHINSON G, DAISLEY H, SIMEON D, SIMMONDS V, SHETTY M, LYNN D: High rates of paraquat-induced suicide in southern Trinidad. *Suicide Life Threat Behav* 1999; 29: 186-91.
24. BOWLES JR: Suicide in western Samoa: an example of a suicide prevention program in a developing country. In: Diekstra RFW, Gulbinat W, Kienhorst I, de Leo D, eds. *Preventive strategies on suicide*. Leiden. E J Brill 1995: 173-206.
25. VARIZI ND, NESS RL, FAIRSHTER RD, SMITH WR, ROSEN SM: Nephrotoxicity of paraquat in man. *Arch Intern Med* 1979; 139: 172-4.
26. FAIRSHTER RD, DABIR-VAZIRI N, SMITH WR, GLAUSER FL, WILSON AF: Paraquat poisoning: an analytical toxicologic study of three cases. *Toxicology* 1979; 12: 259-66.
27. PROUDFOOT AT, PRESCOTT LF, JARVIE DR: Hemodialysis for paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1987; 6: 69-74.
28. HAMPSON EC, POND SM: Failure of hemoperfusion and hemodialysis to prevent death in paraquat poisoning – a retrospective review of 42 patients. *Med Toxicol Drug Exp* 1988; 3: 64-71.
29. DRAULT JN, BAELEN E, MEHDAOUI H, DELORD JM, FLAMENT F: Intoxication grave par le paraquat. Évolution favorable après traitement par acétylcystéine et hémodialyse précoce. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18: 534-37.
30. LHEUREUX P, LEDUC D, VANBINST R, ASKENASI R: Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995; 107: 285-9.
31. HAMPSON EC, POND SM: Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning. A retrospective review of 42 patients. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3: 64-71.
32. LOPEZ LAGO AM, RIVERO VELASCO C, GALBAN RODRIGUEZ C et al: Paraquat poisoning and hemoperfusion with activated charcoal. *An Med Interna* 2002; 19: 310-2.
33. SUZUKI K, TAKASU N, OKABE T, ISHIMATSU S et al: Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12: 323-7.
34. JONES AL, ELTON R, FLANAGAN R: Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *Q J Med* 1999; 92: 573-8.
35. WINCHESTER JF: Management of paraquat intoxication. *UpToDate Online* 12.2. Acedido em www.uptodate.com
36. LEE CJ, HSU HW, CHANG YL: Performance characteristics of combined hemodialysis/haemoperfusion system for removal of blood toxins. *Med Eng Phys* 1996; 19: 658-67.
37. WHITE CS, TEMPLETON PA: Chemical pneumonitis. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 1231-43

