

PARAQUATÚRIA NEGATIVA NÃO EXCLUI INTOXICAÇÃO FATAL POR PARAQUAT

Rita MONTEIRO, Lurdes CORREIA, Adélia SIMÃO, Armando CARVALHO,
J. Nascimento COSTA

RESUMO

Aos autores apresentam o caso de uma doente com intoxicação fatal por paraquat, com paraquatúria persistentemente negativa. A propósito deste caso fazem uma pequena revisão bibliográfica abordando a importância da paraquatémia, os resultados falsos negativos da paraquatúria e a necessidade de novas abordagens terapêuticas realmente eficazes que alterem o curso trágico da maioria destas intoxicações.

SUMMARY

NEGATIVE PARAQUATURIA DOES NOT EXCLUDE PARAQUAT FATAL POISONING

R.M., L.C., A.S., A.C., N.C.:
Serviço de Medicina Interna.
Hospitais da Universidade de
Coimbra. Coimbra. Portugal

The authors present a case report of fatal paraquat poisoning demonstrating persistently negative urine paraquat test. A brief review is also made, concerning the importance of blood test for paraquat, the false negative results in urine test and the need for new effective therapeutic approaches that can change the tragic course of most of these poisoning cases.

INTRODUÇÃO

O paraquat é um herbicida de contacto muito tóxico, ainda disponível em Portugal. Tem várias vantagens como herbicida: é barato, eficaz e não tem efeito poluente sobre o solo¹. Contudo, quando ingerido é responsável por numerosos casos fatais. O diagnóstico é emergente e por vezes complexo. O prognóstico é mau, sobretudo se ingerido em doses elevadas, pois não existe terapêutica comprovadamente eficaz.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino com 58 anos, enviada ao Serviço de Urgência por possível intoxicação voluntária com paraquat, apresentando vômitos esverdeados, cefaleias e vertigens. Tinha antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 não insulino-tratada, hipertensão arterial, dislipidemia e alcoolismo crónico. Ao exame objectivo inicial apresentava cianose labial e hipertensão arterial, sem outras alterações. Tinha leucocitose (15,2 G/L), elevação da GGT (68 U/L), AST (44 U/L) e ALT (48 U/L), alcoolémia de 1,9 g/L, hipoxémia (PaO₂ - 66 mm Hg), hipocapnia (PaCO₂ - 34,1 mm Hg), radiografia do tórax normal e dois doseamentos de paraquatúria negativos (duas e onze horas após a ingestão). Fez lavagem gástrica, carvão activado e duas sessões de hemocarboperfusão (a última interrompida após segunda paraquatúria negativa). No primeiro dia de internamento teve hematuria e quadro analítico compatível com coagulopatia de consumo, havendo dúvida sobre o produto ingerido, porque o frasco tinha sido destruído. No segundo dia, começou com rouquidão, odinofagia, secreções muco-purulentas, febre, lesões cáusticas na língua e mucosa jugal, tremores grosseiros das mãos e fervores pulmonares bi-basais. Surgiu insuficiência renal aguda, com creatinina sérica de 2,67 mg/dl e azoto ureico sérico de 26,5 mg/dl, que agravou progressivamente, com valores ao quinto dia de 8,48 mg/dl e de 87 mg/dl, respectivamente. A ecografia renal não tinha alterações significativas.

No sétimo dia, a doente apresentava uma hipoxémia grave (PaO₂ - 43 mm Hg) e diminuição da transparência no campo pulmonar esquerdo na radiografia do tórax. A paraquatémia (determinada no Instituto de Medicina Legal após autorização) foi positiva, mantendo-se a paraquatúria negativa. Fez ainda uma sessão de hemodiálise, mas o estado clínico e analítico continuou a agravar-se e a doente acabou por falecer.

DISCUSSÃO

O paraquat é um herbicida de contacto extremamente tóxico disponível no mercado, apesar da proibição da sua comercialização pela União Europeia em Julho de 2007².

Não é inflamável nem explosivo, é corrosivo para metais e decompõe-se quando exposto aos raios ultra-violeta. A maioria dos casos fatais ocorre associada a intoxicações intencionais em que são ingeridas doses elevadas, sendo a morte menos frequente após intoxicação accidental, em que o contacto é feito através da pele, o que limita a sua absorção, uma vez que só há absorção quando há abrasão da pele^{1,3}. A via inalatória também pode ocorrer mas a toxicidade é mínima¹. Apenas cinco a 20% é absorvido^{4,5}. Não é metabolizado nem se liga às proteínas plasmáticas, daí o seu elevado volume de distribuição. O pico sérico médio ocorre por volta das duas horas e a eliminação é feita pelas fezes (80%) e urina (15%)¹. Depois de absorvido, fixa-se nos tecidos, reage com o oxigénio e forma radicais livres que lesam as células. Fixa-se em todos os tecidos pelo que a sintomatologia é variada. Um dos locais preferenciais de fixação precoce é o pulmão, condicionando o aparecimento de dispneia progressiva. Além das queixas respiratórias, os indivíduos podem apresentar lesões cáusticas da orofaringe e esófago, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, miocardite, alterações do sistema nervoso central e necrose das supra-renais¹. O diagnóstico torna-se complexo quando não temos dados que permitam identificar correctamente qual a substância que foi ingerida. Pode-se recorrer à paraquatúria, teste semi-quantitativo que detecta na urina doses de paraquat superiores a 0.5 mg/l, mas o resultado negativo deve ser interpretado com cuidado, porque não significa ausência de intoxicação, podendo inclusivamente estar associado a situações mais graves, eventualmente fatais^{6,7}. Assim, a paraquatúria negativa pode indicar três situações: ausência de intoxicação por paraquat; intoxicação com doses mínimas, não detectáveis na urina e, à partida, segundo alguns autores não fatal; ou, situações graves com insuficiência renal aguda grave, impedindo a eliminação do tóxico na urina tal como ocorreu no caso clínico aqui descrito^{6,7}. A atitude perante uma paraquatúria negativa é muito controversa, não existindo um plano definido para estas situações. Alguns autores consideram necessária terapêutica precoce e adequada em todas as situações em que haja suspeita de intoxicação por paraquat⁷. Outros excluem a hipótese de intoxicação, quando o segundo doseamento às seis horas é negativo⁶. Outros consideram pouco provável uma situação fatal quando a paraquatúria é negativa durante 24 horas⁶. A paraquatémia é o exame de eleição para confirmar o diagnóstico e avaliar a resposta à terapêutica. É o factor de prognóstico mais fiável. Contudo, não está disponível em tempo útil, na maioria das instituições hospitalares do nosso País. Actualmente, não existe uma terapêutica comprovadamente eficaz. Parece que o protocolo mais consensual é o descrito no quadro 1².

Quadro 1 - Protocolo adaptado de Ricardo Dinis-Oliveira et al

| |
|--|
| - Não administrar oxigénio, excepto se hipoxémia grave ($\text{PaO}_2 < 40$ mm Hg); |
| - Dieta zero (se existirem erosões na orofaringe e esofágicas); |
| - Colocação de SNG, na ausência de suspeita de lesões caústicas no tubo digestivo; |
| - Lavagem gástrica com três a cinco litros soro fisiológico; |
| - Administração de carvão activado (1 g/Kg) ou terra de Fuller (300g de sol. a 30%) e sulfato de magnésio (250 mg /Kg), que devem ser removidos ao fim de 20 a 30 minutos. Repetir este procedimento a cada três ou quatro horas durante 48 horas; |
| - Analgesia e fluidoterapia abundante por via endovenosa; |
| - Furosema por via endovenosa (manter diurese de 200 ml/h); |
| - Hemocarboperfusão (6-8 horas) deve ser mantida enquanto são detectados níveis séricos tóxicos de paraquat; |
| - Ciclofosfamida, 15 mg/kg diluídos em 100 ml de dextrose a 5%, a perfundir durante 60 minutos, uma vez por dia durante dois dias (após primeira sessão de hemocarboperfusão); |
| - Metilprednisolona, 15 mg/kg diluídos em 200 ml de dextrose a 5%, a perfundir durante 60 minutos, uma vez por dia durante três dias (sempre após a hemocarboperfusão) |
| - Desferroxamina, 100 mg/Kg, diluídos em 500 ml de dextrose a 5%, em infusão contínua durante 24 horas (após primeira sessão de hemocarboperfusão); |
| - N - acetilcisteína, 150 mg/kg diluídos em 500 ml dextrose a 5%, a perfundir durante 3 horas (após infusão de desferroxamina), seguido de 300 mg /kg diluídos em 500 ml de dextrose a 5%, em infusão contínua durante 24 horas, durante três semanas; |
| - Dexametasona, 5mg endovenoso, 8/8 horas, após suspensão da metilprednisolona ao terceiro, dia, até $\text{PaO}_2 > 80$ mm Hg; |
| - Antibioterapia para infecções oportunistas (ex. 800 mg cotrimoxazol + 160 mg trimetoprim, uma vez por dia); |
| - Prevenção de úlcera de stress (omeprazol 40 mg endovenoso, duas vezes por dia). |

No entanto, estudos recentes realizados por Ricardo Oliveira, com análise de tecidos de doentes falecidos com intoxicação por paraquat, submetidos a este protocolo, apontam para o fracasso do mesmo².

Ao longo dos anos têm sido propostas outras opções terapêuticas com resultado inferior. A vitamina E e ácido ascórbico não alteram mortalidade. Os anti-corpos *in vitro* não previnem a acumulação de paraquat nos tecidos, apesar de o removerem do plasma. O uso de radioterapia nos casos de fibrose irreversível ao fim de um ano ou do transplante pulmonar é controverso.⁸ Novos estudos experimentais, realizados apenas em ratos, apontam para um provável benefício do uso de propofol e do salicilato de sódio. Contudo, apesar de todos os esforços, não existe terapêutica eficaz no caso de ingestão de doses elevadas de paraquat. A taxa de mortalidade é muito elevada, variando de 63 a 100%, dependendo dos estudos^{3,8}. Existem vários factores que influenciam o prognóstico nomeadamente, a dose ingerida, formulação usada, início precoço da terapêutica, presença de insuficiência renal, paraquatúria e paraquatémia. Perante o mau prognóstico e ausência de tratamento adequado deve ser feito um esforço suplementar no sentido investigar novas terapêuticas realmente eficazes, manter a proibição da sua comercialização e promover a fiscalização e penalização da sua venda.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- SERRA A, DOMINGOS F, PRATA MM: [Paraquat intoxication]. Acta Med Port 2003;16(1):25-32
- DINIS-OLIVEIRA RJ, de PINHO PG, SANTOS L et al: Postmortem analyses unveil the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications. PLoS ONE 2009;4(9):e7149
- CATRO R, PRATA C, OLIVEIRA L et al: [Paraquat intoxication and hemocarboperfusion]. Acta Med Port. 2005;18(6):423-431
- HONORÉ P, HANTSON P, FAUVILLE JP, PEETERS A, MANIEU P: Paraquat poisoning. "State of the art". Acta Clin Belg 1994;49(5):220-8
- PONCE P, LOBOS AV, BORDALO J, MOREIRA J: [Treatment of paraquat poisoning. Plasmapheresis versus hemodialysis]. Acta Med Port 1986;7:193-6
- DINIS-OLIVEIRA RJ, DUARTE JA, SÁNCHEZ- NAVARRO A, REMIÃO F, BASTOS ML, CARVALHO F: Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. Crit Rev Toxicol 2008;38(1):13-71
- NAGAMI H, NISHIGAKI Y, MATSUSHIMA S, YAJIMA N: Paraquat Poisoning in Japan: A Hospital-based Survey. J Rural Med 2007;2(2):85-92
- PINHEIRO I: Intoxicação por paraquat - revisão bibliográfica. Rev Port Med Int 2002;9(4):229-232

