

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO POR PARAQUAT. PLASMAFERESE vs. HEMODIÁLISE

PEDRO PONCE, ANA VILA LOBOS, JOAQUIM BORDALO, JAIME MOREIRA

Serviço de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

SUMÁRIO

A intoxicação por Paraquat (PQ) é a causa mais frequente de intoxicação mortal em doentes recebidos em unidades de nefrologia. Em 1985 foram tratados no serviço de nefrologia dos HCL 22 doentes, dos quais 17 randomizados prospectivamente em 2 modalidades terapêuticas. Grupo I — Hemodiálise (HO) — 7 doentes, grupo II — plasmaferese (PL) — 10 doentes. Todos os doentes receberam terapêutica de suporte standard incluindo lavagem gástrica com terra de Fuller, cimetidina e 3 pulsus de metilprednisolona de 30mg/kg em 3 dias seguidos. A mortalidade global foi de 64%, 71% no grupo I e 50% no grupo II. Todos os doentes que morreram nas primeiras 24h (5) tinham sintomatologia do S.N.C. e insuficiência respiratória, e nenhum tinha insuficiência renal, dos 7 doentes que vieram a ter alta nenhum teve insuficiência respiratória só 1 teve encefalopatia moderada e 6 tiveram insuficiência renal aguda. A PL teve resultados promissores nesta série preliminar. A ausência de Insuficiência renal aguda nas primeiras 24h leva-nos a insistir na diurese forçada pois a clearance renal PQ é mais eficaz do que qualquer método de depuração extra-renal.

SUMMARY

Therapy of Paraquat poisoning. Plasmapheresis vs. Hemodialysis

Paraquat (PQ) poisoning is the most common cause of fatal intoxication in patients admitted to renal units. In 1985 25 patients were treated in our renal division, 17 prospectively randomized in two modalities of extracorporeal toxic removal. Group I — Hemodialysis (HD), 7 pts, group II — plasmapheresis (PL) — 10 pts. All patients received standard supportive therapy including gastric lavage with Fuller's earth and 3 daily I.V. methylprednisolone pulses of 30mg/kg. Overall mortality was 64%, 71% in group I and 50% in group II. All patients dying in the first 24h (5) had central nervous system symptoms and respiratory failure, and none had renal failure, of the 7 patients that full recovered only 1 had mild encephalopathy and 6 had acute renal failure. Plasmapheresis showed promising results in this preliminary series. The absence of acute renal failure in the 1st 24h should encourage a more aggressive forced diuresis since renal clearance of PQ is more effective than any extracorporeal device.

INTRODUÇÃO

O Paraquat (Gramoxone — ICI laboratories, U.K.) é um herbicida total que devido ao seu baixo preço, grande eficácia e ausência de efeito poluente dos solos, é largamente utilizado. Infelizmente o produto foi eleito em determinados meios rurais como forma de suicídio, constituindo a intoxicação voluntária de maior mortalidade, de todas as que ocorrem aos nossos serviços de urgência.^{1,2}

Nos últimos anos os Hospitais Cívicos de Lisboa receberam cerca de 24 doentes intoxicados com Paraquat (PQ) por ano, tratados com terapêutica depurativa no Hospital Curry Cabral, onde são de longe a maior causa de intoxicação necessitando diálise, aliando alta mortalidade a um elevado custo económico que ultrapassa nas primeiras 24h os 30 mil escudos.

Perante este cenário iniciámos um esforço conjunto no sentido de otimizar a terapêutica destes doentes, controlar prospectivamente os resultados das várias modalidades de tratamento, e eleger métodos de prevenção da lesão celular definitiva. Apresenta-se uma análise preliminar dos resultados do primeiro ano deste trabalho.

DOENTES E MÉTODOS

Foram analisados todos os doentes admitidos no serviço de Nefrologia dos HCL com o diagnóstico de intoxicação por PQ durante o ano de 1985 (n = 22), um grupo constituído por 16 doentes do sexo masculino e 6 do sexo feminino com idade de 42,5 anos (13 a 72 anos).

Os doentes com diagnóstico duvidoso foram submetidos a despiste de PQ na urina pelo método qualitativo do ditionito de sódio.³

O primeiro trimestre do ano foi analisado retrospectivamente exprimindo os resultados da terapêutica *convencional* no nosso serviço nos últimos 5 anos, consistindo essencialmente em: — Suporte à circulação e ventilação; — Lavagem gástrica repetida com terra de Fuller (ICI Laboratories, UK) na diluição de 150gr em 1 litro de água;⁴ — Cimetidina 200mg EV 6/6h; — Hemodiálise durante 24h com mudança de dialisador 6/6h, com área de membrana de pelo menos 1,2m², débito de sangue superior a 200cc/min. e débitos de ultrafiltração superiores a 400cc/h⁵.

Nos nove meses seguintes os doentes foram estudados pros-

pectivamente, randomizados em 2 grupos terapêuticos. Em todos os doentes foi mantida a lavagem gástrica, cimetidina EV, receberam 3 pulsus de 30mg/kg de metil-prednisolona em 3 dias seguidos, a que se seguiam 1mg/kg de prednisolona durante 10 dias, e evitou-se oxigenioterapia enquanto a pressão parcial de O₂ no sangue arterial se mantivesse superior a 60mmHg.

Os doentes randomizados no grupo A faziam ainda 1 plasmaferese diária de uma volémia durante 4 dias, substituída por plasma fresco (Monitor *Separa* — Dideco, filtros capilares *Hemaflex BT 900* — Dideco, Itália), ao que se seguiam 5 plasmafereses em dias alternados, só sendo dialisados se a Ureia era superior a 200mg/dl, o potássio no soro superior a 6mEq/l ou se tinham sinais de sobrecarga hídrica.

Os doentes do grupo B eram tratados só com hemodiálise 12 horas seguidas inicialmente, a que se seguiam tratamentos de 6 horas de 6 em 6 horas durante as primeiras 72h (isto é 5 tratamentos) e um tratamento diário nos 5 dias seguintes. A hemodiálise obedecia aos mesmos débitos de sangue de ultrafiltração e área de membrana enunciados acima.

Quando possível tentou avaliar-se as doses de PQ ingeridas e o número de horas que mediaram entre a ingestão e o início da terapêutica depurativa extra-renal. Só em 50% dos doentes foi possível uma noção quantitativa da dose ingerida.

Para análise dos resultados terapêuticos os doentes foram ainda divididos em 3 grupos conforme o prognóstico vital observado. O grupo I dos doentes falecidos nas primeiras 24 horas, o grupo II que incluía os falecidos após as 24h de ingestão, e o grupo III formado pelos doentes que tiveram alta sem sequelas.

RESULTADOS

Os 22 doentes foram originários dos seguintes Hospitais Distritais: Caldas da Rainha — 7 doentes, Torres Vedras — 5,

(7 doentes) e grupo III (8 doentes) estão representados nos Quadros 1 e 2.

No grupo I com morte nas primeiras 24 horas a dose diária de PQ ingerida foi de 110cc (50-250cc) e o número médio de horas pré-terapêutica 21,2 horas (6-72h), no grupo II de doentes falecidos após as 24h a dose média foi de 32,5cc (15 a 50cc) e o número médio de horas de 16,5 horas (6 a 48h), no grupo III em que todos tiveram alta sem sequelas a dose média foi de 52cc (a maior parte destes doentes vomitou após a ingestão, e os 2 únicos doentes com intoxicação inalatória acidental caíram neste grupo), e o tempo médio até à terapêutica foi de 21h.

DISCUSSÃO

As intoxicações agudas por PQ ocorrem quase sempre por ingestão oral do produto.⁶

Após a ingestão só 5 a 20% do PQ é absorvido atingindo o pico sérico às 2 horas.⁷⁻⁹ 80% é excretado nas fezes e 15% na urina. A excreção urinária associa filtração glomerular e secreção tubular sem haver reabsorção¹⁰, com uma clearance renal superior a 200ml/min. a anteceder a instalação de insuficiência renal.

A fixação aos tecidos mais vascularizados é rápida, precoce e difícil de quantificar, sendo o mecanismo de toxicidade do PQ ainda controverso mas provavelmente devido à formação de toxicidade superóxido em consequência da redução do PQ com elevado consumo de NADPH.¹¹⁻¹³ Após fixação aos tecidos pensa-se haver uma difusão lenta de volta ao sangue à medida que os níveis séricos de PQ baixam, mas grande parte do tóxico fica fixo aos tecidos por muito tempo principalmente no pulmão.^{5, 8, 9, 14}

A população de doentes intoxicados com PQ assistida nos H.C.L. em 1985 fê-lo como tentativa de suicídio em todos os casos menos 2 (os inalatórios), e provinham do meio rural a sul

QUADRO 1 — Manifestações clínicas observados em relação ao prognóstico vital

	Grupo I(7)	Grupo II(7)	Grupo III(8)
Encefalopatia	6(86%)	4(57%)	1(12%)
Insuficiência Respiratória	5(75%)	3(43%)	—
Shock	1(14%)	—	—
Insuf. Renal Aguda Oligúrica	—	—	—
Insuf. Renal Aguda n/ Oligúrica	—	1(14%)	3(75%)
Lesão da Mucosa Digestiva	3(43%)	5(75%)	6(75%)
Citólise Hepática	3(43%)	2(28%)	—
Disritmia Cardíaca	3(43%)	3(43%)	—

Lourinhã e Évora 2 de cada, Setúbal, Portalegre, Cadaval, Tomar, Golegã e Sintra com 1 doente cada.

No período pré-randomização foram observados 5 doentes, e 17 foram submetidos ao protocolo prospectivo descrito.

A mortalidade global de 64% (14 doentes, 12o e 2o), 8 doentes tiveram alta sem sequelas ao fim de 1 mês de follow-up (4o, 4o).

Nos doentes do grupo A (10 doentes) a mortalidade foi de 50%, nos do grupo B (7 doentes) foi de 71%.

A expressão clínica, e os resultados da terapêutica em relação com o prognóstico vital no grupo I (7 doentes), grupo II

QUADRO 2 — Prognóstico vital em função das terapêuticas efectuadas. MP (pulsus de metilprednisolona), P1 (plasmaferese), HD_B (Hemodiálise no grupo B), HD (Hemodiálise pré-protocolo).

	Grupo I(7)	Grupo II(7)	Grupo III(8)
MP(17)	5(71%)	5(71%)	7(87%)
P1(10)	2(28%)	3(42%)	5(62%)
HD _B (7)	3(43%)	2(28%)	2(25%)
HD(5)	2(28%)	2(28%)	1(12%)

do país, 55% deles drenados por apenas 2 hospitais distritais (Caldas da Rainha e Torres Vedras) o que facilitará no futuro os esforços de intervenção precoce junto destes doentes.

Ao contrário do que é habitualmente citado na literatura,¹⁵ não conseguimos encontrar diferenças nítidas nas doses ingeridas e no tempo que medeou da ingesta ao tratamento entre os vários grupos prognósticos. Este facto deve-se provavelmente às pequenas dimensões da nossa série, à imprecisão na quantificação da dose ingerida, que era muitas vezes cuspada ou vomitada logo em seguida, e ao facto de não dispormos ainda em 1985 de doseamentos de níveis séricos de PQ, que permitem não só prever a mortalidade bem como a precocidade e órgão cuja falência será responsável pelo exitus.^{3, 7}

A mortalidade de 64% é semelhante à da restante literatura (60 a 75%),^{1, 2} e a maior mortalidade encontrada no sexo masculino (75 vs 33%) a confirmar-se no prolongamento da nossa série, pode dever-se à idade mais avançada dos indivíduos do sexo masculino que tentam suicidar-se com PQ (47 vs 28 anos), a diferenças nas doses ingeridas, ou o que seria interessante a uma diferença de potencial anti-oxidante do plasma entre os dois sexos, ou com a idade.¹⁶

Particularmente interessantes foram as diferenças das manifestações clínicas entre os grupos prognósticos. Os doentes do grupo I que faleceram nas primeiras 24h caracterizaram-se pela elevada incidência de encefalopatia (80%) manifestada por obnubilação, agitação ou coma; insuficiência respiratória (71%) essencialmente por um mecanismo de distress respiratório do adulto,¹⁷ e que foi a principal causa de morte nos nossos doentes; shock e disritmias cardíacas por provável miocardite.¹⁸ Por outro lado nenhum destes doentes teve insuficiência renal aguda (IRA) o que se deve ao facto da IRA ser um fenómeno tardio após 24 a 72 horas.¹⁹

Nos doentes que tiveram alta curados (grupo III) praticamente não existiram casos de encefalopatia, nenhum teve precocemente insuficiência respiratória ou shock, mas 75% tiveram IRA, 50% oligúria 50% com diurese conservada, e com recuperação da função renal em todos os casos que sobreviveram em cerca de 4 a 10 dias.

A insuficiência renal deve-se por um lado a hipovolémia por perdas digestivas (hemorragias, exsudação, purgante salino), perdas urinárias por diurese forçada, ou provocada por ultrafiltração excessiva sem reposição nas hemodiálises iniciais; hipovolémia esta que vai potenciar a toxicidade directa predominantemente proximal do PQ.¹⁹⁼²¹

Tal como outros não encontramos uma influência prognóstica das lesões digestivas cáusticas, citólise hepática ou da IRA.¹⁸

Como métodos terapêuticos pretendemos observar nesta fase preliminar os efeitos dos *pulsus* de metilprednisolona (MP), hemodiálise (HD) e plasmaferese (PL).

A metilprednisolona em altas doses interfere no metabolismo dos lipídios da membrana celular bloqueando fosfolipídases, prevenindo a peroxidação lipídica.²² Doses convencionais de corticoterapia foram largamente utilizadas, e apesar de diminuir a mortalidade do animal quando administradas antes do PQ,²³ não mostram qualquer eficácia se administradas após o tóxico²⁴ ou em intoxicações no homem.²⁵ Resultados semelhantes foram descritos quando à corticoterapia se associavam azatioprina ou ciclofosfamida.¹⁵

A hemodiálise apenas provou ter alguma utilidade quando utilizada nas primeiras 24 horas após a ingestão¹⁰ e quando as concentrações séricas de PQ são elevadas, pois a clearance do tóxico que in vitro se aproxima dos 90ml/min., oscila in vivo entre os 10 e 70ml/min. proporcionalmente aos níveis séricos.^{5, 26, 30}

A PL foi usada apenas esporadicamente no tratamento desta situação, descrevendo Dearnaley e colab.²⁵ depuração de cerca de 80% do herbicida circulante após remoção de uma volémia, o que a ser confirmado se aproxima da capacidade depurativa da hemoperfusão, tradicionalmente considerada o método depurativo de escolha, com clearances de PQ que atingem os 175 ml/min.^{5, 26} A PL. teria eventualmente como vantagem adicional, fornecer potencial antioxidante renovado no plasma fresco de substituição infundido. Infelizmente qualquer destes métodos depurativos pouco alteram o prognóstico em doentes com níveis séricos superiores aos níveis críticos para a sobrevivência, calculados em função do tempo de intoxicação em monograma criado por Proudfoot e colab.⁷

Na nossa série preliminar a PL parece ter tido melhores resultados (sobrevivência de 50%) que a HD (sobrevivência de 28%). No entanto há que notar que os 2 casos de intoxicação inalatória, só por si de melhor prognóstico,²⁸ caíram no grupo A, e a grande maioria dos doentes que se apresentaram com encefalopatia e/ou insuficiência respiratória caíram no grupo B, isto é, apesar da randomização os 2 grupos não serão necessariamente comparáveis em virtude do pequeno número de doentes que cada um inclui. Também pensamos ser discutível considerar como fracasso de uma modalidade terapêutica doentes que morrem nas primeiras 24h de internamento, o prolongamento da nossa série responderá a estas perguntas mas talvez estes doentes devam ser excluídos na análise dos resultados.

Destes resultados preliminares concluímos que:

1 — Em vista dos resultados aparentemente promissores da PL, este protocolo deve prosseguir até à obtenção de um número significativo de doentes em cada grupo, apesar da modalidade que emprega PL ficar em média 35 a 40% mais cara que a que utiliza exclusivamente HD.

2 — A nossa atenção tem sido desviada para métodos depurativos artificiais, sem se ter dado o ênfase adequado a clarificação renal do PQ nas primeiras 24h, ainda sem I.R.A e que atinge os 200 ml/min. Pela sua simplicidade e possibilidade de instituição imediata no próprio hospital Distrital insistiremos numa diurese forçada de pelo menos 200 cc/h¹⁰ mantendo balanço hídrico neutro ou até positivo, e usando doses de furosemida E.V. com periodicidade que pode ir até 2 em 2 horas de modo a obter a diurese proposta.

3 — É importante a sensibilização e educação dos nossos colegas nos serviços de urgência dos Hospitais Distritais alvo, pois dada a grande precocidade de instalações das lesões, a única possibilidade de sucesso será uma intervenção rápida para aumentar a eliminação do tóxico e protecção celular. Neste âmbito a lavagem gástrica com terra de Fuller, os purgantes salinos, a diurese forçada, e o primeiro *pulsus* de M.P. é aí que devem ser implementados e não no Hospital Central. Também exequíveis no Hospital Distrital seriam a utilização de N-acetilcisteína que provou eficaz no rato e no homem,²⁴ e a vitamina E de alguma eficácia no rato mas de momento decepcionante no homem.²⁹

4 — Seria útil definir o *perfil* do doente intoxicado em que a mortalidade é previsivelmente 100%, não se justificando qualquer intervenção, sempre invasivas e muito onerosas, que não seja a sintomática. Provavelmente estes serão os doentes que à chegada à unidade de nefrologia associam encefalopatia, insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, principalmente se documentarmos níveis séricos de PQ acima do limiar crítico de sobrevivência.⁷

Agradecimentos

Os nossos agradecimento à equipa da Unidade de Urgência Médica do Hospital de S. José pela sua eficácia na reanimação inicial destes doentes que prontamente nos referem para depuração extra-renal. — Aos nossos colegas do serviço de nefrologia que zelosamente colaboraram e fizeram cumprir o protocolo. — Aos enfermeiros do serviço de Nefrologia, incansáveis na monitorização prolongada destes doentes em estado crítico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Donagh BI, Martin J: Paraquat poisoning in children. *Arch. Dis. Child.* 45:425, 1970.
2. Malohe JD, Carmody, M, Keogh B: Paraquat poisoning — o review of nineteen cases. *J. Irish Med. Ass.* 64:59, 1971.
3. Sherrman J.M., Galliot M, Garnier R, Bismuth Ch. Intoxication aigue par le paraquat: Intérêt pronostique et thérapeutique du dosage sanguin. *Toxicol. Eur. Res.* 5:141, 1983.
4. Staiff D.C., Irle G.K., Felenstein W.C.; Screening of various adsorbents for protection against paraquat poisoning. *Bull. Env. Contam. Toxicol.* 10:193, 1973.
5. Winchester J.F., Gelfand M.C., Kneppshield J.H., Shreiner G.E.: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs. *Update. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organ.* 23:797, 1977.
6. Garnier R., Bismuth Ch.: Paraquat. *Encycl. Med. Chir. Intoxications*, 16048 C¹⁴, 12-1984, 8p.
7. Proudfoot A.T., Stewart MS, Levitt T: Paraquat poisoning, significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 2:330, 1979.
8. Daniel JW, Gage JC: Absorption and excretion of diquat and paraquats in rats. *Brit. J. Industr. Med.* 23:133, 1966.
9. Dijk. A. Maes RA, Drot RH, Doze JM Paraquat poisoning in man. *Arch. Toxikol.* 34:129, 1975.
10. Hawsworth GM, Benett PN, Davies DS. Kinetics of Paraquat elimination in the dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57:139, 1981.
- 11 — Kornbrust DJ, Mavis RD: The effect of Paraquat on microsomal lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 53:323, 1980.
12. Sata T, Takeshige K, Takaynagi R, Mina Kami S.: Lipid peroxidation by bovine heart submitochondrial particles stimulated by paraquat. *Biochem. Pharmacol.* 1. 32:13, 1983;
13. Yasaka T: Acceleration of lipid peroxidation in humam paraquat poisoning. *Arch. Intern. Med.* 141:1169, 1981.
14. Campbell S: Death from paraquat in a child. *Lancet* 1:144, 1968
15. Pasi A — The toxicology of paraquat, diquat and morfanquat. Hans Huber Publishers. 1978.
16. Halliwell B: Free radicals, oxygen toxicity and aging. in "Age and pigments" edited by Sohal R. S., Elsevier-Amsterdam (1981). p.l.-62
17. Lindt T., Mc Donald JA. Adult respiratory Distress Syndrome. *Arch. Intern. Med.* 141:1749, 1981.
18. Frelon JH, Merigot P, Garnier R, Bismuth C, Eftymiou ML: Facteurs Pronostiques de L'intoxication aigue par le Paraquat. Etude retrospective des cas enregistrés ou Centre anti-poisons de Paris en 1981. *Toxicol. Eur Res.* 5:163, 1983.
19. Oreopoulos DG., Soyannwo M.A., Sinniah R, Fenton SS, Mc Geown M.C.: Acute Renal Failure in case of paraquat poisoning. *Brit. Med. J.* 1:479, 1968.
20. Lock E.A.: The effect of paraquat and diquat on renal function in rat *Toxico. Appl. Pharmacol.* 48:327, 1979.
21. Vaziri NP, Ness RL, Fairshter RD, Smith WR, Rosen SM: Nephrotoxicity of paraquat in man. *Arch. Intern. Med.* 139:172, 1979.
22. Jacob HS: Steroid pulse therapy in hematology. *Hosp. Pract.* Agosto 85 p. 87.
23. Reddy K, Omaye S, Chiu M, Litov R, Hasegawa G, Cross.: Effect of aspirin, indomethacin, hydrocortisone, pretreatment on selected aspects of rat lung metabolism before and after paraquat administration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 113:102, 1976.
24. Hart T.B. (Products Medical Adviser — ICI laboratories — Fernhurst, U. K.) — Personal Communication.
25. Cavalli R.D., Fletcher K; An effective treatment for paraquat poisoning in *Biochemical Mechanism of paraquat toxicity.* Academic Press. Publishing. New York 1977 p. 213.
26. Okonek S, Hoffmann A, Henningsen B: Eddicacy of gut lavage, hemodialysis and hemoperfusion in the therapy of paraquat or diquat intoxication. *Arch. Toxicol.* 36:243, 1976.
27. Dearnaley DR, Martin MF: Plasmapheresis for paraquat poisoning. *Lancet* 1:162, 1978.
28. Heart B: Non fatal lung-disease due to inhalation of nebulised paraquat. *Br. Med. J.* 281:63, 1980.
29. Redetski M, Wood C, Grafton W: Vit. E and paraquat poisoning. *Vet. Hum. Toxicol* 22:395, 1980.
30. Blye E, Lorch J, Cortell S: Extracorporeal therapy in the treatment of intoxication. *Am. J. Kid. Dis.* 3:321, 1984.

Pedido de Separatas:

Pedro Ponce
Trav. S. Ildefonso 6-2º
1200 Lisboa