

Intoxicação por paraquato – artigo de revisão

Paraquat intoxication: a review

Rita Monteiro, Lurdes Correia, Adélia Simão, Armando Carvalho, Nascimento Costa

Resumo

A intoxicação por paraquato, herbicida muito tóxico ainda disponível em Portugal, é responsável por numerosos casos fatais. O diagnóstico é emergente e por vezes complexo. O prognóstico é mau, sobretudo com doses elevadas, pois não existe terapêutica comprovadamente eficaz. Pretende-se com este artigo fazer uma descrição da farmacocinética, mecanismo de acção, manifestações clínicas, factores determinantes do prognóstico e terapêutica disponível, realçando a baixa sensibilidade da paraquatúria no diagnóstico e a importância da paraquatémia como factor determinante no prognóstico, alertando ainda para a necessidade de continuar a investigar novas terapêuticas.

Palavras chave: Paraquato, intoxicação, revisão, paraquatúria.

Abstract

Paraquat is a very toxic herbicide still available in Portugal and a cause of many deadly cases. The diagnosis is emergent and sometimes complex. The prognosis is poor, mainly in cases of high doses intoxication as there is no proven effective therapy. The authors review the pharmacokinetics, mechanism of action, clinical manifestations, available therapies and prognostic factors. They highlight the low sensitivity of urine Paraquat test in diagnosis and the importance of blood Paraquat test in the prognosis. Finally, a call for the development of research leading to new therapies is made.

Key words: Paraquat, poisoning, review, urine Paraquat test.

INTRODUÇÃO

O paraquato (dicloreto de 1,1'- dimetil - 4,4' - bipyridínio) é um herbicida de contacto em forma de solução aquosa a 20% (200 ± 10 g/L).¹ É conhecido comercialmente como Gramoxone SYNGENTA®, Paraquato SAPEC® ou Paraquato SELECTIS®, Gramocil®, Agriquat®, Gramuron® ou Paraquol®.

Apesar da proibição da sua comercialização pela União Europeia em Julho de 2007,² este herbicida continua disponível, sobretudo no meio rural, onde existem agricultores que ainda têm restos deste herbicida, adquiridos antes da sua proibição, e que ainda o utilizam dada a sua grande eficácia. Além disso, também alguns comerciantes têm algum deste produto em armazém que não conseguiram escoar antes da sua proibição, e que, eventualmente, de forma clandestina, poderão tentar comercializar.

Não é explosivo ou inflamável. É corrosivo para metais e decompõe-se quando exposto a radiação ultravioleta. As suas vantagens residem no baixo preço, elevada eficácia e ausência de efeito poluente para os

solos, não se acumulando na cadeia alimentar.^{3,4} Infelizmente, o uso indevido deste herbicida tem conduzido a inúmeros casos de intoxicação, a maioria fatais, por ausência de um tratamento realmente eficaz.

FARMACOCINÉTICA E MECANISMO DE ACÇÃO

A dose letal média é estimada em 10-20 mL de solução de paraquato a 20% (2 – 4 g),⁴ mas pode ser inferior ou superior, dependendo do estado de saúde anterior do indivíduo. Assim, quanto maior for o número de co-morbilidades prévias, menor é a capacidade de resposta do indivíduo às agressões do paraquato nos diversos órgãos e, conseqüentemente, maior será a probabilidade da intoxicação ter um desfecho fatal, com doses inferiores às letais.^{3,5} Da quantidade total de paraquato ingerido, apenas 5-20% é absorvido.^{1,6} Não é metabolizado e não se liga às proteínas plasmáticas, o que torna o seu volume de distribuição muito elevado.³ O pico sérico médio ocorre cerca de 2 horas após a ingestão, mas pode variar entre os 30 minutos e as 4 horas, dependendo do indivíduo.^{1,6} A sua eliminação é feita através do aparelho digestivo, com a presença de 80% do herbicida inalterado nas fezes e apenas 15% é excretado na urina, por filtração glomerular e secreção tubular activa.³ O paraquato também é excretado na bília.^{2,5} A excreção através da via biliar parece dever-se à forte presença da glicoproteína P que está envolvida no transporte de paraquato.² A presença de paraquato em amostras

Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Recebido para publicação a 03.07.10

Aceite para publicação a 27.12.10

de bÍlis obtidas *postmortem* e as lesões colestáticas associadas à intoxicação por paraquato apoiam esta afirmação.^{2,5} Na maioria dos casos a intoxicação ocorre por via oral, mas também pode ocorrer por via transdérmica quando há perda da integridade cutânea.^{3,4} A intoxicação por via inalatória geralmente não provoca efeitos nocivos.³ O paraquato desaparece do plasma 5-6 horas após a ingestão, fixa-se nos tecidos e é excretado na urina.⁷

A toxicidade do paraquato resulta da sua enorme capacidade em reagir com o oxigénio, levando à formação de radicais livres altamente lesivos para as células, nomeadamente o anião superóxido, através de múltiplas reacções de oxidação-redução.^{3,4}

A fixação do paraquato aos tecidos, sobretudo aos mais vascularizados, é rápida e precoce.⁶ O pulmão é um dos órgãos mais afectados numa fase precoce (\pm 4 horas após a ingestão)^{1,4} e onde o efeito tóxico é maior, uma vez que é a área corporal com maior concentração de oxigénio e, conseqüentemente, onde existem níveis mais elevados de paraquato. Após a fixação nos tecidos ocorre um efeito *rebound*, isto é, há uma difusão lenta de paraquato dos tecidos para o sangue quando os seus níveis séricos diminuem, conduzindo a um novo aumento dos valores de paraquatémia.^{6,8} Daí a necessidade de manter a terapêutica, mesmo quando a paraquatémia é indetectável.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O paraquato afecta todos os aparelhos do organismo humano.

Na orofaringe e esófago provoca edema e dor, com descamação, exsudação e ulceração da mucosa, e raramente, perfuração do esófago.¹ Ocorrem náuseas, vômitos (muitas vezes induzidos pelo emético adicionado à formulação de paraquato),⁴ dor abdominal (sobretudo epigastralgias) e diarreia.

A ingestão de doses elevadas pode conduzir a lesões hepáticas graves, com degenerescência gorda dos hepatócitos peri-portais, colestase, inflamação portal e necrose central dos lóbulos hepáticos associado a edema, degenerescência e necrose das vias biliares intra e extra-hepáticas e da vesícula biliar.³ Alguns autores descrevem 2 fases na hepatotoxicidade por paraquato: a primeira, relacionada com a acumulação deste herbicida, condiciona lesões hepatocelulares; a segunda provoca lesões colestáticas, devido à excreção do paraquato na bÍlis ou à absorção via circulação entero-hepática, com conseqüente eliminação na bÍlis.²

No aparelho respiratório há perda das células epiteliais alveolares e dos pneumócitos tipo I e II, proliferação de fibroblastos, ausência de secreção de surfactante, espessamento das paredes alveolares devido à fibrose intersticial, permeabilidade capilar aumentada, hipoxémia e diminuição dos volumes pulmonares, dispnéia com agravamento progressivo e, posteriormente, falência respiratória.^{3,4}

A nível renal ocorre acumulação do paraquato principalmente nos túbulos contornados proximais, originando necrose tubular aguda.^{3,4,9} A fisiopatologia da lesão renal não está esclarecida, mas as lesões são mais tardias do que as pulmonares. A excreção do paraquato tem 2 fases: uma precoce, mais rápida e outra tardia, mais lenta, atribuída à redistribuição tecidual e afectada pela eventual disfunção renal.⁴ Quando isto acontece, o prognóstico é pior,⁴ uma vez que se desenvolve insuficiência renal com redução da excreção do paraquato e uma maior acumulação no pulmão. Pode surgir também síndrome de Fanconi, com aminoacidúria, glicosúria, aumento da excreção de sódio, fósforo e ácido úrico.

A miocardite tóxica, seguida de choque e disritmias, é outro efeito secundário.

O paraquato atravessa a barreira hemato-encefálica, destruindo principalmente os neurónios dopaminérgicos do núcleo estriado, gerando ansiedade, convulsões, ataxia, diminuição do estado de vigília, hemorragias e desmielinizações focais.

Pode existir necrose das supra-renais.

A taxa de mortalidade dos indivíduos intoxicados com paraquato é geralmente de 63% a 70%⁴ e o período de sobrevivência é baixo, ambos dependendo da dose ingerida e absorvida, da eventualidade de surgir insuficiência renal aguda e da ausência de tratamento realmente eficaz.² Um estudo aponta para uma taxa de mortalidade de quase 100% no caso de ser ingerida uma dose superior a 40-45 mg/kg.⁷ Para ingestão mais elevada a morte é precoce (1 a 4 dias), secundária a edema e hemorragia pulmonar, insuficiência hepatocelular e da supra-renal.³ Com doses mais baixas a morte é tardia, de 4 dias a várias semanas após a ingestão, devido ao estabelecimento progressivo das múltiplas insuficiências orgânicas, mediastinite, complicações do tratamento e fibrose pulmonar.³

FACTORES DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO

Os principais factores determinantes do prognóstico são a concentração envolvida (diluída ou não), a

dose, a via de intoxicação, o início precoce do tratamento, a diminuição da absorção intestinal, a função renal, a paraquatúria e a paraquatémia.^{3,5}

Verifica-se que a absorção diminui na presença de alimentos no estômago, vômitos, realização de lavagens gástricas, administração de produtos eméticos e adsorventes, ou diarreia forçada e aumenta se existirem úlceras esofago-gástricas.^{3,5,7}

Um atraso no início do tratamento superior a 2–5 horas e a existência de alterações prévias da função renal, ou o aparecimento precoce de insuficiência renal aguda, diminuem drasticamente a probabilidade de sobrevivência.³

O paraquato pode ser doseado na urina, no plasma, no aspirado gástrico e no dialisado. A presença de paraquato na urina é detectada através de um teste semi-quantitativo com ditionito de sódio a 1% em meio alcalino, mudando a cor da urina para a cor azul quando a concentração de paraquato é superior a 0,5 µg/mL, com uma tonalidade tanto mais escura quanto maior for a concentração do produto.¹⁰ Contudo, apesar de útil, é pouco sensível e muito limitado, porque não detecta níveis de paraquato inferiores a 0,5 µg/mL, nem permite fazer o seu doseamento.

A urina deve ser testada durante 24 horas após a ingestão,⁵ mas um resultado negativo deve ser interpretado com cautela, porque este teste realizado numa fase precoce pode subestimar a quantidade de paraquato absorvido. Além disso, no caso de insuficiência renal aguda a excreção de paraquato está diminuída, podendo os resultados ser falsamente indetectáveis. O ideal seria quantificar a paraquatúria, utilizando a espectrofotometria. Num estudo da excreção urinária de paraquato em 16 doentes concluiu-se que a intoxicação era letal quando a excreção era superior a 1 mg/h durante 8 horas ou mais após a ingestão.³

Se não for detectado paraquato na urina, a conduta é muito controversa. Alguns autores defendem que quando há uma forte suspeita clínica, o tratamento deve ser precoce e adequado, mesmo com paraquatúria indetectável.¹¹ Outros advogam a repetição da paraquatúria 6 horas depois, e caso este segundo doseamento também seja indetectável, deve ser excluída a hipótese de intoxicação por paraquat.⁵ Há ainda quem considere que se a paraquatúria for

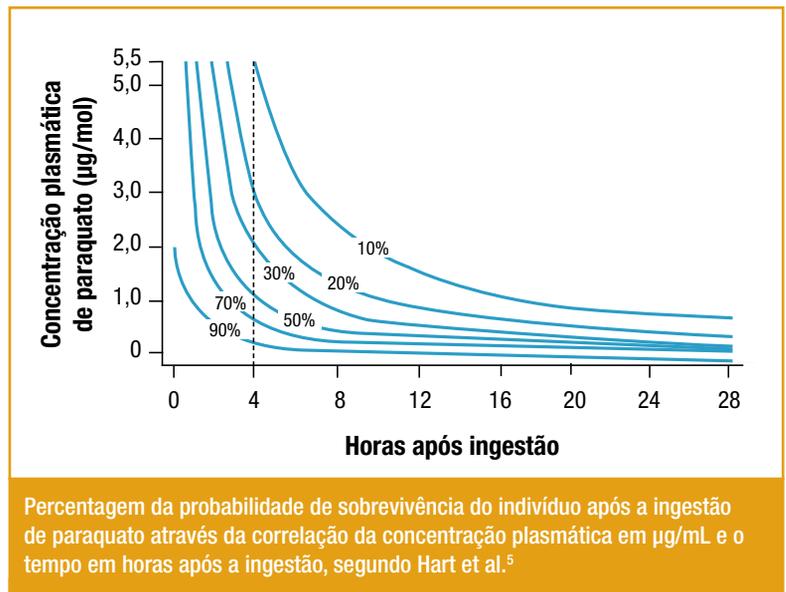


FIG. 1

indetectável durante 24 horas é pouco provável uma intoxicação letal.⁵

Num estudo realizado por Sae-Yong et al.,¹² em que foram incluídos 147 doentes intoxicados por paraquato, 54 tinham paraquatúria indetectável e desses, 5 faleceram. Noutro estudo realizado por Hiroshi Nagami et al.¹¹ com 79 doentes intoxicados com paraquato, dois tinham paraquatúria indetectável, e destes dois, um acabou por falecer, o que levou estes autores a considerar a realização de tratamento precoce e adequado, mesmo com paraquatúria indetectável. Na nossa experiência, também tivemos uma doente que faleceu por intoxicação com paraquato, apresentando valores indetectáveis de paraquatúria às 4, 11 e 168 horas, mas com paraquatémia detectável.¹³

Por isso, defende-se o uso da paraquatémia, como exame mais sensível. Deve ser determinada antes de iniciar a terapêutica e é o factor de prognóstico mais fidedigno. Os níveis de paraquato séricos considerados letais são aqueles superiores a 2 µg/mL às 4 horas, 1,6 µg/mL às 12 horas, 0,6 µg/mL às 16 horas e 0,16 µg/mL às 24 horas.¹ A probabilidade de sobrevivência de um indivíduo após ingestão de paraquato também pode ser fornecida através da correlação da concentração plasmática (em µg/mL) com o tempo (em horas) após a ingestão, segundo o normograma de Hart et al. (Fig.1).⁵

Schermann et al.,¹⁴ alargaram esta curva preditiva de 28 horas para 7 dias após a ingestão e demons-

traram que os doentes com paraquatémia de 10 µg/mL nas primeiras 8 horas morriam precocemente, geralmente em 24 horas, de choque cardiogénico, e os que tinham concentrações inferiores, mas acima da linha preditiva, faleciam mais tardiamente, após as 24 horas, com fibrose pulmonar e insuficiência respiratória.⁵

Com o doseamento de paraquato no sangue também é possível determinar o índice de gravidade da intoxicação pelo paraquato, multiplicando a concentração inicial de paraquato (µg/mL) pelo tempo (horas) decorrido após ingestão e até ao tratamento. Se for superior a 50 ocorre morte precoce por falência circulatória; entre 10 e 50 a morte é mais tardia, por falência respiratória; se for inferior a 10 pode haver sobrevivência.⁵ É importante realçar que este índice utiliza a concentração de paraquato no soro e não no plasma (onde é mais habitual ser feito o doseamento), o que pode conduzir a algumas dificuldades na interpretação dos resultados, uma vez que no soro a concentração é cerca de três vezes inferior.⁵ Há estudos que apontam que a curva preditiva do nomograma de Proudfoot, posteriormente adaptado por Hart, é mais precisa na determinação do prognóstico do que o índice de gravidade da intoxicação pelo paraquato.⁵

Mais recentemente, foi proposto por Huang et al (2003, 2006),^{15,16} o uso do sistema APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)¹⁷ para avaliar a gravidade das intoxicações por paraquato. Num dos estudos (n = 58) verificou-se que valores de APACHE II iguais ou superiores a 20, estavam associados a uma maior mortalidade intra-hospitalar.¹⁵ Noutro estudo (n = 64) demonstrou-se que valores do sistema de APACHE II superiores a 13 prediziam mortalidade hospitalar, com sensibilidade de 67% e especificidade de 94%.¹⁶ Contudo, é importante referir que este índice de gravidade foi validado em Unidades de Cuidados Intensivos, com dados obtidos nas primeiras 24 horas de admissão. Este facto dificulta a aplicação deste sistema no caso das intoxicações por paraquato com toxicidade tardia, em que muitas vezes o valor inicial baixo no sistema APACHE não invalida um mau prognóstico, com consequente morte do indivíduo.

Há estudos que consideram alguns resultados analíticos, determinados à entrada do doente no Serviço de Urgência, determinantes no prognóstico. Verificou-se que a leucocitose e a elevação de creatinina, azoto ureico, enzimas hepáticas, amilase e glicose são mais

marcadas nos doentes com pior prognóstico.⁵

Apesar da importância da paraquatémia, verifica-se que a grande maioria dos hospitais em Portugal não tem acesso a este resultado em tempo útil, continuando a utilizar a paraquatúria, apesar do número elevado de falsos resultados indetectáveis. Mais ainda, muitas vezes, o facto da paraquatúria ser indetectável condiciona a interrupção do tratamento, podendo assim agravar o prognóstico. Assim, deve-se realizar precocemente a detecção da paraquatúria e a manter o tratamento enquanto persistir a dúvida no diagnóstico,¹¹ ou até surgirem efeitos secundários graves decorrentes da terapêutica. Entretanto, deve-se obter, o mais rapidamente possível, a paraquatémia para confirmar o diagnóstico. Caso isso não seja possível deve-se manter a terapêutica, associada a uma monitorização clínica e analítica apertada, no sentido de vigiar o aparecimento de possíveis efeitos secundários da intoxicação por paraquato que confirmariam o diagnóstico. Concluindo, a decisão de iniciar, manter ou interromper a terapêutica é muito complexa, devendo ser individualizada, valorizando a história clínica e a evolução do doente.

TRATAMENTO

O tratamento comporta três objectivos: prevenir ou diminuir a absorção, promover a rápida excreção do paraquato absorvido e modificar os seus efeitos tecidulares.

A prevenção da absorção é a fase mais importante do tratamento,³ devendo colocar-se uma sonda nasogástrica para fazer lavagem gástrica com 3-5 litros de soro fisiológico,^{1,6} adicionando-se carvão activado (1 g/kg) ou terra de Fuller (300 g de sol. 30%) e sulfato de magnésio (250 mg /Kg); estes devem ser removidos após 20-30 minutos e novamente administrados a cada 3 ou 4 horas, durante 48 horas.³

Deve ser feita uma boa hidratação por via endovenosa e oral para promover a diurese. Na presença de erosões na orofaringe e/ou do esófago, o doente deve permanecer em dieta zero e com analgesia, sendo a hidratação garantida através da via endovenosa.⁴

Não deve ser administrado oxigénio, porque agrava a toxicidade induzida pelo paraquato, ao favorecer a formação de radicais livres, podendo aumentar a mortalidade.⁷ Apenas pode ser usado em casos de insuficiência respiratória grave.^{3,4}

A rápida excreção do paraquato é recomendada, embora o seu valor clínico seja discutível, qualquer

que seja a técnica usada. Um dos métodos propostos é a diurese forçada, técnica simples e de instituição imediata, que permite a depuração máxima do paraquato nas primeiras 24 horas, quando não há insuficiência renal aguda, com eliminação renal 3 a 10 vezes superior à da hemocarboperfusão.¹ Durante a realização desta técnica, a diurese deve ser mantida em pelo menos 200 mL/h, usando para tal doses elevadas de furosemida. Todavia, deixou de ser recomendada, por diminuição da eficácia na remoção paraquato do organismo após o primeiro dia de intoxicação.⁴

A hemocarboperfusão consiste num circuito extra-corporal com um dispositivo com partículas adsorventes, geralmente de carvão activado, por onde o sangue é filtrado.⁴ É eficaz na extracção da maioria das substâncias tóxicas, excepto metais pesados e monóxido de carbono. Na intoxicação por paraquato a sua eficácia é limitada e controversa,³ uma vez que este se armazena no compartimento intracelular, devido à sua elevada lipossolubilidade e/ou capacidade de fixação aos tecidos. Assim, para diminuir as suas reservas tecidulares é necessário realizar hemocarboperfusão de forma mantida e prolongada.³ As principais complicações são as hemorragias, a hipotensão arterial e a diminuição da hemoglobina, das plaquetas e do cálcio sérico.³ Há estudos que indicam a existência de benefícios na utilização de hemocarboperfusão nas primeiras 12 horas (preferencialmente nas primeiras 4 horas) nos indivíduos com probabilidade de sobrevivência entre 20-70%, segundo nomograma de Hart.^{1,4,18,19} Contudo, quando as doses são superiores às letais e o prognóstico é muito reservado, esta técnica parece ser inútil, não reduzindo a mortalidade, apesar de diminuir a gravidade da intoxicação e aumentar o tempo de sobrevivência.^{4,19} Também neste caso a paraquatémia é importante para determinar a probabilidade de sobrevivência e, conseqüentemente, a utilidade da hemocarboperfusão. Apesar de tudo, existem estudos que propõem a hemocarboperfusão contínua para prolongar a vida até serem possíveis outras terapêuticas, nomeadamente, o transplante pulmonar.⁴

A hemodiálise pode ter alguma eficácia quando as concentrações de paraquato sérico são elevadas, porém a sua eficácia é inferior à da hemocarboperfusão^{1,20} porque o paraquato não é adequadamente dialisável, uma vez que tem um grande volume de distribuição, sobretudo intracelular, e elevado peso molecular.³ Além disso, tal como a diurese forçada,

a eficácia desta técnica na remoção do paraquato diminui após 24 horas da sua ingestão.

A plasmaferese tem uma capacidade depurativa semelhante à da hemocarboperfusão,⁴ sem algumas das suas desvantagens, nomeadamente a inutilização do filtro adsorvente pela formação de trombos, perda de células sanguíneas e necessidade de anticoagulação.³

Vários fármacos têm sido propostos como modificadores dos efeitos tecidulares do paraquato absorvido não excretado, mas a sua eficácia é muito duvidosa. Os mais utilizados, com algum efeito anti-oxidante, são a desferroxamina, que parece reduzir a lesão pulmonar e a N-acetilcisteína, com efeitos benéficos na toxicidade hepática. A vitamina E é menos usada, porque não modifica a mortalidade aguda nem as alterações fisiopatológicas pulmonares a longo prazo.^{6,21} O ácido ascórbico não tem benefício demonstrado *in vivo*.¹

A associação de terapêutica imunossupressora (ciclofosfamida) com corticosteróides, nomeadamente metilprednisolona, pode ser útil, mas não há consenso a esse respeito.³ A metilprednisolona, em altas doses, parece ter algum efeito na diminuição da mortalidade nas intoxicações moderadas a graves, uma vez que interfere no metabolismo lipídico e bloqueia as fosfolipases da membrana celular, prevenindo a peroxidação e a destruição celular.^{6,22} Este efeito parece ser potenciado quando se associa a ciclofosfamida, um imuno-modelador de largo espectro, que influencia virtualmente todos os componentes celulares e humorais da resposta imune.²³ Uma dose elevada de ciclofosfamida pode provocar uma leucopenia em uma a duas semanas e reduzir a gravidade da inflamação nestes doentes.²³ Segundo um estudo de Lin JL et al.,²³ a utilização de pulsos de metilprednisolona durante 3 dias e de ciclofosfamida durante 2 dias, associados ao uso prolongado de dexametasona, pode ser eficaz nos indivíduos intoxicados com paraquat.²³ A terapêutica com pulsos de metilprednisolona e dexametasona tem uma acção anti-inflamatória potente, podendo atenuar a inflamação grave provocada pela intoxicação com paraquat.²³ A utilização de dois corticóides diferentes está relacionada com o facto do uso de pulsos de dexametasona estar associado a toxicidade, optando-se pelo uso prolongado do mesmo após pulso de metilprednisolona, porque é mais potente que a mesma dose de metilprednisolona²⁴ e é mais barato.

A utilização de anticorpos anti-paraquato não é útil, uma vez que *in vitro* sequestram o paraquato no plasma, mas não evitam a sua acumulação nos

QUADRO I

Protocolo terapêutico na Intoxicação por paraquato

- Não administrar oxigénio, excepto se hipoxémia grave ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$);
- Dieta 0 (se existirem erosões na orofaringe e esofágicas);
- Colocação de SNG, caso não se suspeite de lesões cáusticas no tubo digestivo;
- Lavagem gástrica com 3 a 5 L de soro fisiológico;
- Administração de carvão activado (1 g/kg) ou terra de Fuller (300 g de solução a 30%) e sulfato de magnésio (250 mg/kg), que devem ser removidos ao fim de 20 a 30 minutos e repetidos a cada 3 ou 4 horas, durante 48 horas;
- Analgesia e fluidoterapia abundante por via endovenosa;
- Furosemida por via endovenosa de modo a obter uma diurese de 200 mL/h;
- Hemocarboperfusão (6-8 horas), que deve ser mantida, pelo menos, até ao resultado da paraquatúria;
- 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/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 a 21 mL/h (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 a 21 mL/h, durante três semanas;
- Dexametasona, 5 mg, endovenoso, 8/8 horas, após suspensão da metilprednisolona ao 3º dia, até $\text{PaO}_2 > 80 \text{ mmHg}$;
- Prevenção de úlcera de stress (omeprazol 40 mg endovenoso, duas vezes/dia)

tecidos, aumentando inclusivamente a sua fixação a nível hepático.^{1,25}

A eficácia de todas estas substâncias é muito discutível e, apesar de todos os esforços, a única certeza que temos actualmente é que quando são ingeridas doses maciças de paraquato não há tratamento eficaz.

Ao longo dos anos têm sido propostos vários protocolos. Em 1984 Addo e Poon King²⁶ fizeram um estudo que incluía 72 doentes intoxicados com paraquato que foram tratados da seguinte forma: medidas gerais e dexametasona, 8 mg, de 8/8 horas, por via endovenosa, durante duas semanas; depois,

dexametasona, 0,5 mg, de 8/8 horas, por via oral, mais duas semanas e ciclofosfamida, 5 mg/kg, 8/8 horas, duas semanas, até um máximo de 4 g. Nenhum dos doentes foi submetido a hemocarboperfusão. A taxa de sobrevivência neste grupo foi de 72%, enquanto a do grupo controlo, submetido apenas a medidas gerais foi de 28%.²⁶ Todavia, em 1992, foi realizado outro ensaio semelhante com 47 doentes, sem que tivesse havido evidência de vantagem do tratamento em relação ao controlo.²⁷

Lin,²² em 1995, realizou um estudo com dois grupos submetidos a hemocarboperfusão durante 8 horas, nas primeiras 24 horas, em que num deles, com 17 doentes, foram realizadas apenas medidas gerais, enquanto no outro, com 16 doentes, foi administrado um pulso de metilprednisolona, 1 g/dia, durante 3 dias e de ciclofosfamida, 1 g/dia, 2 dias. A sobrevivência do grupo sujeito à terapêutica convencional, sem pulsos, foi de 29,4 %, sendo de 72% no grupo submetido a pulsos de metilprednisolona e ciclofosfamida.²²

Bottela de Maglia et al.²⁸ efectuaram um estudo em 29 indivíduos que ingeriram uma dose inferior a 45 mL, verificando que o uso de dexametasona, 8 mg, de 8/8h, por via endovenosa, durante duas semanas, seguido de 0,5 mg, 8/8 h, por via oral mais duas semanas, ciclofosfamida, 5 mg/Kg, de 8/8 h, por via endovenosa, duas semanas, e ainda furosemida e vitaminas B e C em altas doses, estava associado a uma menor mortalidade.²⁸

De acordo com alguns trabalhos publicados, a terapêutica descrita no *Quadro I*, quando aplicada precocemente, parece ser eficaz no tratamento de indivíduos que ingeriram pequenas quantidades de paraquato. Infelizmente, este protocolo tem-se demonstrado ineficaz quando aplicado tardiamente ou quando são ingeridas doses letais.²⁻⁵

Apesar deste protocolo parecer, até agora, o mais adequado, há um estudo publicado em Setembro de 2009 por Ricardo Dinis-Oliveira que não confirma a sua eficácia.² Neste trabalho foram analisados tecidos de 5 doentes falecidos com intoxicação por paraquato, submetidos a um protocolo terapêutico semelhante ao descrito anteriormente. O resultado histológico revelou que os fármacos administrados não foram capazes de prevenir a acumulação de doses letais nos tecidos, nem alterações estruturais importantes.² A nível pulmonar observaram, além de uma congestão vascular intensa, sinais de coagulação intra-alveolar difusa, sugerindo o uso de fármacos anti-trombóticos

no tratamento das intoxicações por paraquato com o objectivo de prevenir a coagulação intravascular e intra-alveolar.² Além disso, foram detectados, pela primeira vez, depósitos de pigmento de antracose nas paredes dos grandes vasos dos pulmões e no citoplasma das células semelhantes a macrófagos alveolares. Todos os doentes viviam em áreas semi-urbanas e não eram fumadores, daí que estes autores coloquem a hipótese deste depósito das partículas de carbono ser secundário aos dispositivos com partículas adsorventes de carvão activado, utilizados na hemocarboperfusão, representando um possível efeito adverso desta técnica.² Neste estudo, tal como em outros,^{4,29} a hemocarboperfusão foi incapaz de remover por completo o paraquato do organismo dos doentes, mesmo no caso daquele que sobreviveu 6 dias e foi submetido a sete sessões de hemocarboperfusão com 8 horas de duração cada.² No estudo realizado por Rui Castro et al.⁴ em que foram incluídos 24 doentes, a utilização da hemocarboperfusão não permitiu reduzir a mortalidade. Contudo, quando utilizada numa fase muito precoce, a hemocarboperfusão aumenta eficazmente a eliminação do paraquat.²

Entretanto têm surgido outras opções terapêuticas, aplicadas em casos pontuais, como a radioterapia pulmonar³⁰⁻³⁵ em indivíduos com fibrose pulmonar irreversível ao fim de um ano, ou o transplante pulmonar,^{36,37} cujos resultados são contraditórios.

Num estudo realizado em ratos, em que foram administrados talidomida (com acção anti-ARNm do TNF) associada ao montelukast (inibidor competitivo dos receptores de cisteinil-leucotrienos) e ácido acetilsalicílico, verificou-se redução da destruição de pneumócitos e da proliferação de fibroblastos em áreas ricamente vascularizadas, com redução da fibrose pulmonar, muito provavelmente devido à acção anti-fibrinogénica e anti-inflamatória destes fármacos.³⁸

Outras terapêuticas parecem ser promissoras em estudos animais: o propofol, que aumentou o tempo de sobrevivência média dos ratos intoxicados com paraquato, devido à sua capacidade de remoção de radicais livres; o salicilato de sódio, que parece ter um efeito benéfico nas lesões pulmonares em ratos, ao inibir a activação dos factores pró-inflamatórios, a agregação plaquetar, o stress oxidativo, a deposição de colagénio, a disrupção das células claras e dos pneumócitos tipo I e II, o edema pulmonar, a peroxidação lipídica, a oxidação proteica e a fragmentação do ADN.⁵

Dada a gravidade da situação clínica é necessária monitorização permanente destes doentes, pelo que devem ser vigiados em Unidades de Cuidados Intensivos ou Intermédios, onde existam recursos materiais e humanos adequados. A terapêutica de suporte de órgão, nomeadamente a hemocarboperfusão, deve ser mantida enquanto for benéfica para o doente, devendo ser suspensa caso surjam efeitos secundários graves, refractários à terapêutica como: hemorragias, hipotensão grave, trombocitopenia e/ou anemia. A ventilação mecânica deve ser instituída no caso de doentes jovens e sem co-morbilidades graves, caso se preveja um provável transplante pulmonar a curto prazo. O prognóstico dos doentes em que é necessário manter estas terapêuticas de suporte não é bom, devendo ser reservadas apenas para os casos em que, segundo o nomograma de Hart, haja probabilidade de sobreviver. Quando os indivíduos intoxicados com paraquato não respondem à terapêutica instituída, mantendo a degradação do seu estado geral; quando, segundo o nomograma de Hart, a probabilidade de sobrevivência é mínima ou quando são idosos com múltiplas co-morbilidades, sem condições para ultrapassar estas terapêuticas agressivas, devem ser instituídas apenas medidas de conforto.

CONCLUSÃO

A intoxicação por paraquato é uma situação bastante problemática, na maioria dos casos fatal. Perante um caso suspeito de intoxicação deve dosear-se a paraquatémia e não condicionar a terapêutica apenas aos valores da paraquatúria. Não há terapêutica eficaz quando são ingeridas doses elevadas de paraquato, sendo importante investir na procura de novos tratamentos, na fiscalização e na penalização da venda deste herbicida, visando manter o cumprimento da proibição da sua comercialização. Se houver ingestão, parece indicado empregar-se o protocolo terapêutico descrito no texto, uma vez que, quando aplicado precocemente, tem um impacto positivo na sobrevivência dos doentes que ingeriram pequenas quantidades de paraquato. ■

Bibliografia

1. Honoré P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Manieu P. Paraquat poisoning. «State of the art». *Acta Clin Belg* 1994;49(5):220-228.
2. Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Santos L, Teixeira H, Magalhães T, Santos A, de Lourdes Bastos M, Remião F, Duarte JA, Carvalho F. Postmortem ana-

- lyses unveil the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications. *PLoS ONE* 2009;4(9):e7149.
3. Serra A, Domingos F, Prata MM. [Paraquat intoxication]. *Acta Med Port* 2003;16(1):25-32.
 4. Castro R, Prata C, Oliveira L, Carvalho MJ, Santos J, Carvalho F, Morgado T. [Paraquat intoxication and hemocorperfusion]. *Acta Med Port* 2005;18(6):423-431.
 5. 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.
 6. Ponce P, Lobos AV, Bordalo J, Moreira J. [Treatment of paraquat poisoning. Plasmapheresis versus hemodialysis]. *Acta Med Port* 1986;7(5-6):193-196.
 7. Pinheiro I. Intoxicação por paraquat - revisão bibliográfica. *Rev Port Med Int* 2002;9(4):229-232.
 8. Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E. Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Vet Hum Toxicol* 1996 ;38(2):113-117.
 9. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* 2003;23(5):500-508.
 10. Schmitt GC, Paniz C, Grotto D, Valentini J, Schott KL, Pombum VJ, Garcia SC. Aspectos gerais e diagnóstico clinicolaboratorial da intoxicação por paraquat. *J Bras Patol Med Lab* 2006;42(4):235-243.
 11. Nagami H, Nishigaki Y, Matsushima S, Yajima N. Paraquat Poisoning in Japan: A Hospital-based Survey. *J Rural Med* 2007;2(2):85-92.
 12. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett* 2000;118(1-2):53-59.
 13. Monteiro R, Correia L, Simão A, Carvalho A, Nascimento C. Paraquatúria negativa não exclui intoxicação por paraquat. *Rev Port Med Int (Ed. especial)*; Maio 2010;17;S102.
 14. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol* 1987;6(1):91-93.
 15. Huang NC, Lin SL, Hung SY, Chung HM. Severity assessment in acute paraquat poisoning by analysis of APACHE II score. *J Formos Med Assoc* 2003;102(11):782-787.
 16. Huang NC, Hung SY, Lin SL, Wann SR, Hsu CW, Ger LP, Hung SY, Chung HM, Yeh JH. Further evidence of the usefulness of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute paraquat poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(2):99-102.
 17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
 18. López Lago AM, Rivero Velasco C, Galban Rodríguez C, Mariño Rozados A, Piñeiro Sande N, Ferrer Vizoso E. [Paraquat poisoning and hemoperfusion with activated charcoal]. *An Med Interna* 2002;19(6):310-312.
 19. Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S, Fukuda A, Arita S, Kohama A. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993;12(4):323-327.
 20. 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(1):43-51.
 21. Redetzki HM, Wood CD, Grafton WD. Vitamin E and paraquat poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1980;22(6):395-397.
 22. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax* 1996;51(7):661-663.
 23. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006;34(2):368-373.
 24. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th edition, McGraw-Hill 2008; 2247-2269.
 25. Nagao M, Takatori T, Wu B, Terazawa K, Gotouda H, Akabane H. Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1989;8(2):121-123.
 26. Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986;1(8490):1117-1120.
 27. Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992;11(2):129-134.
 28. Botella de Maglia J, Belenguer Tarin JE. [Paraquat poisoning. A study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the "Caribbean scheme"]. *Med Clin (Barc)* 2000;115(14):530-533.
 29. Santos JM, Santos A, Simão A, Almiro E, Severo F, Porto A. Intoxicação pelo Paraquat - Casuística. *Rev Port Med Int* 1996;3(2):74-80.
 30. Wassermann K, Franzen D, Baer F, Heitz W, Mecking H, Eidt S, Käferstein H, Baldamus CA, Curtius JM, Höpp HW. Failure of radiotherapy to resolve fatal lung damage due to paraquat poisoning. *Chest* 1991;100(4):1164-1165.
 31. Talbot AR, Barnes MR. Radiotherapy for the treatment of pulmonary complications of paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1988;7(4):325-332.
 32. Talbot AR, Barnes MR, Ting RS. Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *Br J Radiol* 1988;61(725):405-408.
 33. Savy FP, Duval G, Her B, Canu P, Fintelz P. [Failure of chemotherapy and radiotherapy in pulmonary fibrosis caused by paraquat]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7(2):159-161.
 34. Shirahama M, Sakemi T, Osato S, Sanai T, Rikitake O, Wada S. Recovery after radiotherapy from severe interstitial pneumonia due to paraquat poisoning. *Jpn J Med* 1987;26(3):385-387.
 35. Webb DB, Williams MV, Davies BH, James KW. Resolution after radiotherapy of severe pulmonary damage due to paraquat poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6426):1259-1260.
 36. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR, Spiliopoulos A. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. *Thorax* 1998;53(7):620-621.
 37. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. The Toronto Lung Transplant group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 May;89(5):734-742.
 38. Caldas L, Braga A, Martins I, Toledo-Piza E, Guerra L, Rodrigues R, Rosaura L. Treatment of the experimental acute poisoning by paraquat with thalidomide, montelukast and acetylsalicylic acid. *Rev bras toxicol* 2004;17(1):11-25.