

Intoxicação por Paraquat – experiência de 18 anos de um Serviço de Medicina

Paraquat Intoxication – experience of an Internal Medicine ward for 18 years

Marco Simões, Patrícia Alves, Helder Esperto, Catarina Canha, Elisa Meira, Érica Ferreira, Manuel Gomes, José Manuel Nascimento Costa

Resumo

Introdução: O Paraquat é um herbicida de contacto disponível comercialmente desde 1962. A intoxicação por Paraquat (IPQ) é geralmente voluntária e altamente letal. A toxicidade ocorre mediante reacções cíclicas de oxidação/redução, lesando principalmente rins e pulmões.

Objectivos, material e métodos: Caracterização da apresentação clínica, terapêutica e evolução dos doentes com IPQ num Serviço de Medicina durante 18 anos, através da análise retrospectiva dos processos clínicos no período de 01/01/1993 a 31/12/2010. Comparação do grupo de doentes sobreviventes com os falecidos.

Resultados: Foram considerados 31 casos de IPQ, sem domínio de sexo. Idade compreendida entre 13 e 80 anos, com média de 42,4 anos ($\pm 18,7$). Todas as IPQ foram voluntárias e por via oral. Verificou-se diferença estatística entre sobreviventes e falecidos relativamente à quantidade aproximada ingerida (22,1 mL vs 72,7 mL, $p < 0,0005$). Relativamente ao tempo aproximado até observação médica, houve tendência para maior atraso nos falecidos (1,6 h vs 3,2 h, $p = 0,091$). A leucocitose, hipocápnia, hipoxémia, elevação da LDH, FA e TGO apresentaram correlação estatística com a mortalidade. Não houve diferença estatística nos diversos tratamentos efectuados, embora a hemocarboperação tenha sido mais utilizada nos doentes que faleceram (53,9% vs 66,7%, $p = 0,471$) e a corticoterapia nos sobreviventes (61,5% vs 44,4%, $p = 0,350$). Mortalidade de 58,1% (66,7% nas primeiras 72 horas), por insuficiência respiratória e falência multiorgânica. Ocorreu fibrose pulmonar sequelar em 38,5% dos sobreviventes.

Conclusões: A IPQ tem prognóstico muito reservado e as medidas terapêuticas actualmente existentes têm eficácia limitada. A relação entre a paraquatémia e o tempo decorrido desde a ingestão é o principal determinante do prognóstico. No presente estudo a presença de dispneia, hipoxémia e hipocápnia esteve associada a mau prognóstico. Não houve diferença significativa com o tipo de tratamento efectuado.

Palavras-chave: Paraquat, Intoxicação, Hemocarboperação, Ciclofosfamida, Herbicida, Gramoxone®.

Abstract

Introduction: Paraquat is a contact herbicide commercially available since 1962. Paraquat intoxication (PI) is usually voluntary and highly lethal, since there is no effective antidote. Toxicity occurs through cyclic redox reactions, damaging mainly the kidneys and lungs.

Aim, material and methods: featuring the clinical presentation, management and outcome of patients with PI over an 18 years period (from the 01st January 1993 to the 31st December 2010) through the retrospective analysis of clinical files and comparing the survivors and the deceased.

Results: Thirty-one cases of Paraquat intoxication were included, with a male: female ratio 1:1. Age range from 13 to 80 years, mean age 42.4 years (± 18.7). All intoxications were voluntary and by oral route. There was statistical difference in the amount ingested (22.1 mL vs. 72.7 mL, $p < 0.0005$). A non-significant trend to a longer delay until getting medical attention in the deceased group (1.6 h vs. 3.2 h, $p = 0.091$). Statistical significance was found between mortality and leukocytosis, hypocapnea, hypoxemia, LDH, alkaline phosphatase and AST. There was no difference between groups according to treatment options, although hemocarboperefusion was used more often in the deceased group (53.9% vs. 66.7%, $p = 0.471$) and corticosteroids in the survivor group (61.5% vs. 44.4%, $p = 0.350$). Mortality rate was 58.1% (66.7% in the first 72 hours), due to respiratory insufficiency and multiple organ failure. Variable levels of pulmonary fibrosis occurred in 38.5% of the survivors.

Discussion & Conclusion: Paraquat intoxication has a poor prognosis with limited efficiency of treatment approaches. The relation between Paraquat in the urine and the time elapsed after ingestion is the main determinant factor in the prognosis. In this study the presence of dyspnea, hypocapnea and hypoxemia was linked to a bad prognosis. There was no statistical difference between the available treatment options.

Key words: Paraquat, Intoxication, hemocarboperefusion, cyclophosphamide, Herbicide, Gramoxone®.

Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Recebido para publicação a 06.07.11
Aceite para publicação a 23.10.11

INTRODUÇÃO

O Paraquat (PQ), dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridílio, é um herbicida de contacto amplamente utilizado dado o seu baixo preço e eficácia, bem como

segurança e estabilidade no meio ambiente. Criado em 1882, apenas em 1955 foi descoberta a sua utilidade como herbicida, tendo sido comercializado pela primeira vez em 1962.¹ Os primeiros casos fatais de intoxicação por PQ ocorreram em 1964 e foram descritos em 1966.² Apesar da elevada toxicidade está disponível em cerca de 100 países. Em Portugal foi comercializado sob a designação comercial Gramoxone®. Em 30 de Julho de 2007 a Direcção-Geral de Agricultura e Desenvolvimento Rural emitiu uma circular proibindo a venda de produtos com PQ. No entanto, em muitos locais ainda é possível a aquisição de PQ.³

A exposição profissional ao PQ não constitui risco para a saúde se forem cumpridas regras de segurança.⁶ No entanto, a ingestão é potencialmente fatal. A absorção ocorre no intestino delgado, sendo o pico plasmático atingido 2 a 4 horas após a ingestão. Ocorre acumulação preferencial a nível pulmonar.¹

A toxicidade do PQ resulta de múltiplas reacções de oxidação-redução, com formação de radicais livres de oxigénio. A gravidade da intoxicação correlaciona-se com a quantidade ingerida. Intoxicações com doses inferiores a 20 mg/kg são habitualmente assintomáticas ou podem apenas cursar com efeitos gastrointestinais, sendo a recuperação completa possível. Nas intoxicações moderadas (20 a 40 mg/kg), ocorre inicialmente lesão das mucosas por acção corrosiva, insuficiência renal por necrose tubular aguda e disfunção hepática. Posteriormente as lesões pulmonares conduzem a fibrose pulmonar progressiva, levando à morte em 2 a 4 semanas. Nas ingestões com quantidades superiores a 40 mg/kg a toxicidade é severa, ocorrendo morte por falência multiorgânica nas primeiras 24 a 48 horas.¹

O prognóstico da intoxicação pelo PQ é determinado pelas concentrações plasmáticas, através de curvas de regressão logarítmica e através do *Severity Index of PQ Poisoning*. O diagnóstico rápido pode ser feito através da paraquatúria (teste do ditionito de sódio), um método semiquantitativo de detecção, com limiar de sensibilidade de 1 µg/mL.¹

O tratamento consiste em diferentes abordagens: 1) prevenção da absorção através da lavagem gástrica e da utilização de adsorventes como o carvão activado ou a Terra de Fuller; 2) promoção da eliminação através da diurese forçada ou de técnicas de eliminação extracorpóreas, como a hemodiálise ou a hemocarboperfusão;^{1,4} 3) modulação do processo

inflamatório, com administração de desferoxamina, n-acetilcisteína, pulsos de corticóides e ciclofosfamida.^{1,5,6} A terapêutica médica de suporte consiste em hidratação, suporte hemodinâmico e analgesia. A administração de oxigénio potencia a toxicidade do PQ,¹ pelo que está contra-indicada.

OBJECTIVOS

Caracterização da apresentação clínica, terapêutica e evolução dos doentes com intoxicação por PQ. Comparação do grupo de doentes sobreviventes com os falecidos, procurando estabelecer indicadores prognósticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Análise retrospectiva dos casos de intoxicação por PQ internados no Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 01/01/1993 e 31/12/2010. Foram incluídos os casos com ingestão documentada e/ou com paraquatúria positiva. Foram colhidos dados demográficos, quantidade ingerida e tempo até observação médica, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, terapêutica instituída, evolução e mortalidade. Comparação entre os sobreviventes e os falecidos através de estatística descritiva e testes de hipóteses (teste-t de *Student* e *odds ratio*, 95%).

RESULTADOS

No período considerado neste trabalho foram internados neste Serviço 31 doentes com intoxicação por PQ, 5 dos quais após a suspensão da sua comercialização, traduzindo uma incidência praticamente semelhante aos anos anteriores. Não houve predomínio de sexo, nem em termos absolutos, nem nos subgrupos de sobreviventes e falecidos. A idade dos doentes variou entre 13 e 80 anos. A idade média dos sobreviventes foi significativamente inferior à dos falecidos (33,62 anos vs 48,47 anos, $p=0,023$).

Todas as intoxicações foram voluntárias e por via oral. A quantidade de PQ ingerida foi de difícil determinação, sendo baseada nos relatos dos doentes e na informação colhida pela equipa médica no local. Em 6 casos (5 falecidos) não foi possível determinar a quantidade ingerida. A quantidade aproximadamente ingerida pelos sobreviventes foi significativamente inferior (22,08 mL vs 72,69 mL, $p<0,0005$). Relativamente ao tempo decorrido entre a ingestão e os primeiros cuidados médicos prestados, verificou-se tendência para menor tempo nos sobreviventes (1,6 h vs 3,2 h,

QUADRO I

Manifestações clínicas na admissão

	Total (n=31)	Sobreviventes (n=13)	Falecidos (n=18)	p
Odinofagia	28 (90,32%)	11 (84,62%)	17 (94,44%)	0,836
Queimaduras	25 (80,65%)	9 (69,23%)	16 (88,89%)	0,187
Dispneia	17 (54,84%)	4 (30,77%)	13 (72,22%)	0,027
Oligo-anúria	14 (45,16%)	3 (23,08%)	11 (61,11%)	0,043
Febre	10 (32,26%)	4 (30,77%)	6 (33,33%)	0,880
Náuseas / vômitos	8 (25,81%)	2 (15,38%)	6 (33,33%)	0,270
Dor abdominal	7 (22,58%)	2 (15,38%)	5 (27,78%)	0,421
Diarreia	4 (12,90%)	1 (7,69%)	3 (16,67%)	0,472

As linhas assinaladas a azul apresentam correlação estatística significativa.

QUADRO II

Valores laboratoriais na admissão

	Sobreviventes (n=13)	Falecidos (n=18)	p
Leucócitos (G/L)	11,3 (\pm 4,67)	14,72 (\pm 3,85)	0,033
Hemoglobina (g/dL)	13,83 (\pm 1,24)	13,44 (\pm 1,25)	0,397
pO ₂ (mmHg)	82,87 (\pm 12,92)	68,98 (\pm 14,83)	0,011
pCO ₂ (mmHg)	38,12 (\pm 3,3)	32,46 (\pm 4,78)	0,001
Creatinina (mg/dL)	1,56 (\pm 1,76)	2,3 (\pm 1,59)	0,231
LDH (U/L)	366 (\pm 186,73)	595,89 (\pm 301,07)	0,022
TGO (U/L)	37,31 (\pm 21,49)	82,61 (\pm 72,24)	0,021
TGP (U/L)	25,92 (\pm 7,9)	55,89 (\pm 66,88)	0,077
Bilirrubina total (mg/dL)	0,68 (\pm 0,24)	0,91 (\pm 0,54)	0,163
CK (U/L)	94,23 (\pm 39,34)	134,74 (\pm 64,36)	0,054
GGT (U/L)	31,46 (\pm 22,78)	64,83 (\pm 69,71)	0,072
Fosfatase alcalina (U/L)	57,08 (\pm 11,82)	68,61 (\pm 15,59)	0,033

Valores médios \pm desvio padrão, intervalo de confiança 95%.

As linhas assinaladas a azul apresentam correlação estatística significativa.

pO₂ - pressão parcial de oxigénio; pCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono; LDH - lactato desidrogenase; TGO - Transaminase glutâmico oxalacética; TGP - Transaminase glutâmico pirúvica; CK - Creatinina quinase; GGT - gama glutamil transpeptidase

$p=0,091$). A paraquatémia não é determinável neste Hospital. A paraquatúria foi positiva em todos os casos.

As manifestações clínicas mais frequentes foram a odinofagia em 90,32% dos doentes, queimaduras da orofaringe em 80,65%, dispneia em 54,84% e oligo-anúria em 45,16%. Nos doentes que falece-

ram, a dispneia (72,22% vs 30,77%, $p=0,027$) e a oligo-anúria (61,11% vs 23,08%, $p=0,043$) foram significativamente mais frequentes (Quadro I).

Relativamente aos exames complementares efectuados à admissão, foram detectados sinais de insuficiência respiratória (pO₂ < 80 mmHg) em 64,52% dos doentes, insuficiência renal (creatinina > 1,3 mg/dL) em 45,16% e insuficiência hepática (INR > 1,5) em 38,71%. No hemograma os valores dos leucócitos foram

significativamente mais elevados no grupo dos falecidos (11,30 G/L vs 14,72 G/L, $p=0,033$), enquanto nos valores de hemoglobina não houve diferenças. Na bioquímica houve diferenças significativas nos valores de LDH (366,00 U/L vs 595,89 U/L, $p=0,022$), TGO (37,31 U/L vs 82,61 U/L, $p=0,021$) e fosfatase alcalina (57,08 U/L vs 68,61 U/L, $p=0,033$). Em relação à TGP, GGT, bilirrubina total e à creatinina sérica houve tendência para valores mais elevados nos doentes que faleceram. No que diz respeito aos parâmetros gasométricos à entrada, a hipoxémia (82,87 mmHg vs 68,98 mmHg, $p=0,011$) e hipocápnia (38,12 mmHg vs 32,46 mmHg, $p=0,001$) foram significativamente mais frequentes nos falecidos (Quadro II).

Não houve diferenças significativas nas terapêuticas utilizadas. A lavagem gástrica (96,77%) e a utilização de carvão activado (87,10%) foram as mais utilizadas. A hemocarboperfusão foi realizada em 61,29% dos casos (19 doentes), com tendência para maior utilização nos doentes que faleceram (53,85% vs 66,67%, $p=0,471$). Foram administrados corticosteróides em 51,61% dos casos, com predomínio nos sobreviventes (61,54% vs 44,44%, $p=0,350$).

QUADRO III

Terapêutica instituída

	Total (n=31)	Sobreviventes (n=13)	Falecidos (n=18)	p
Lavagem gástrica	30 (96,77%)	13 (100,00%)	17 (94,44%)	n.d.
Carvão activado	27 (87,10%)	11 (84,62%)	16 (88,89%)	0,727
Hemocarboperfusão	19 (61,29%)	7 (53,85%)	12 (66,67%)	0,471
Corticosteróides*	16 (51,61%)	8 (61,54%)	8 (44,44%)	0,350
Metilpredn / Ciclofosfamida	13 (41,94%)	5 (38,46%)	8 (44,44%)	0,739
Laxantes	12 (38,71%)	6 (46,15%)	6 (33,33%)	0,471
Terra de Fuller	7 (22,58%)	3 (23,08%)	4 (22,22%)	0,955
Vitamina C	6 (19,35%)	3 (23,08%)	3 (16,67%)	0,657

*Estão incluídos os doentes que fizeram corticosteróides no protocolo de metilprednisolona e ciclofosfamida.
n.d. – não determinável

O protocolo de ciclofosfamida 15 mg/kg/dia (2 dias) e metilprednisolona 1 gr/dia (3 dias) foi tentado em 13 doentes (41,94%), sem que tenha sido encontrado benefício quer na mortalidade, quer na prevenção de fibrose pulmonar, uma vez que faleceram 8 doentes e dos 5 sobreviventes, 2 desenvolveram fibrose (*Quadro III*).

Ocorreram 18 óbitos (58,06%), 2/3 dos quais nas primeiras 72 horas, por insuficiência respiratória e falência multiorgânica. Os restantes doentes faleceram até à terceira semana, por falência respiratória. Os 13 sobreviventes foram acompanhados em consulta de Medicina Interna durante um período médio de 16 meses (\pm 9,57 meses). Foram detectados níveis variáveis de fibrose pulmonar em 5 doentes (38,46%).

DISCUSSÃO

Apesar da suspensão de comercialização de PQ em Portugal em Julho de 2007, a sua venda posterior foi possível em diversos pontos do país,^{3,9} justificando a ocorrência de 5 intoxicações posteriores à sua proibição.

A presente série apresenta resultados semelhantes a outras séries publicadas nesta revista em 1996⁷ e 2001,⁸ também provenientes dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os dados desta série não correspondem a actualização destas séries previamente publicadas. Nesta casuística a mortalidade foi de 58,06%, o que coincide com os dados publicados nas séries nacionais (50,00%,⁷ 51,40%⁸ e 63%⁴). No entanto a taxa de mortalidade foi inferior à maioria

das séries internacionais.^{10,11} Uma vez que os presentes resultados referem-se apenas aos doentes que foram internados no Serviço de Medicina Interna, a taxa de mortalidade poderia eventualmente ser maior se fossem considerados os doentes admitidos no Serviço de Medicina Intensiva e aqueles que faleceram ainda no Serviço de Urgência, explicando assim a diferença encontra-

da. Neste trabalho a idade média dos doentes falecidos foi significativamente superior à dos sobreviventes, tratando-se de um resultado inconstante com os dados publicados em outras séries nacionais.^{7,8} A mortalidade depende acima de tudo da quantidade ingerida e da paraquatémia, facto independente da idade do doente. Analisando as diferenças encontradas entre os dois grupos, destaca-se a maior prevalência de dispneia, hipoxémia e hipocápnia no grupo de doentes falecidos, traduzindo na prática clínica a acumulação preferencial do PQ no pulmão e conseqüente lesão. Também houve maior prevalência de oligo-anúria nos doentes falecidos, sendo este um facto relevante uma vez que a eliminação do PQ é feita essencialmente por via renal.^{1,6}

O diagnóstico de intoxicação por PQ foi feito nesta casuística pela ingestão documentada e/ou com paraquatúria positiva. A paraquatémia é o melhor meio para avaliação de intoxicação e determinação do prognóstico,¹ mas não é efectuada neste Hospital. A quantidade ingerida e o tempo desde a ingestão até à primeira observação médica são de baixa fiabilidade. No entanto, houve correlação estatística entre a quantidade ingerida estimada e a mortalidade, pelo que a sua determinação é fundamental.

Apesar da eliminação renal do PQ ser 3 a 10 vezes mais eficaz que a hemocarboperfusão,^{1,6} surge muitas vezes insuficiência renal aguda no decurso da intoxicação, limitando a quantidade de PQ eliminada. Nessa perspectiva, técnicas de eliminação extracorpórea, como a hemodiálise e em particular a

hemocarbo perfusão, têm sido utilizadas embora com eficácia questionável. Um estudo Coreano com 105 doentes demonstrou benefício da utilização desta técnica dialítica.¹² Resultados antagónicos foram obtidos num estudo Português, não tendo sido demonstrada diminuição da taxa de mortalidade.⁴ No entanto, da análise retrospectiva os autores concluíram que a maioria dos doentes que faleceu teria valores séricos acima da faixa com indicação para esta técnica. A determinação da paraquatémia é assim fundamental para a adequada utilização da hemocarbo perfusão. A prevenção da fibrose pulmonar através de protocolos de administração de pulsos de corticosteróides e ciclofosfamida mostrou benefício em diversos estudos.^{13,14} Em 2010 foi publicada uma *Cochrane Review* que concluiu existir menor risco de morte nos doentes submetidos a este tratamento (risco relativo - 0,72).⁵ No presente estudo não houve benefício comprovado da utilização de hemocarbo perfusão ou do protocolo de metilprednisolona e ciclofosfamida. Um estudo português demonstrou a presença de níveis tóxicos em diversos tecidos corporais colhidos em autópsias de doentes com intoxicação por PQ,⁹ demonstrando a ineficácia das terapêuticas disponíveis.

O presente estudo pretende ilustrar a experiência deste Serviço na intoxicação por PQ, assim como alertar para a possibilidade da sua ocorrência apesar da restrição de comercialização. Por outro lado, o desenvolvimento de um eventual antídoto como o salicilato de sódio^{1,15} pode levar à sua reintrodução no mercado, dado o interesse económico e a eficácia do PQ enquanto herbicida. ■

Bibliografia

1. 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 Ver Toxicol* 2008; 38(1): 13-71.
2. Bullivant CM. Accidental poisoning by paraquat: Report of two cases in man. *Br Med J* 1966;1(5498): 1272-1273.
3. Almeida MI, Rato F, Dias MJ, Carvalho MC. Avaliação das Intoxicações por Paraquato em Portugal no Período de 2004 a 2006. *Rev Fac Ciências da Saúde* 2009; 6: 272-282.
4. Castro R, Prata C, Oliveira L et al. Intoxicação por Paraquato e Terapêutica com Hemocarbo perfusão. *Acta Med Port* 2005; 18: 423-432.
5. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 6: 1-19.
6. Serra A, Domingos F, Prata MM. Intoxicação por Paraquat. *Act Med Port* 2003; 16: 25-52.
7. Santos JM, Santos A, Simão A, Almiro E, Severo F, Porto A. Intoxicação pelo Paraquat - Casuística dum Serviço de Medicina Interna. *Rev Port Med Interna* 1996; 3(2): 74-80.

8. Branco V, Calretas S, Simão A et al. Intoxicação pelo Paraquat - Casuística dum Serviço de Medicina Interna. *Rev Port Med Interna* 2001; 8(2): 71-75.
9. Dinis-Oliveira RJ, 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.
10. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal NA, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J* 2007; 48(11): 1000-1005.
11. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *Q J Med* 2003; 96: 809-824.
12. Hong SY, Yang JO, Lee EY, Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health* 2003; 19(1): 17-23.
13. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral Paraquat poisoning. *Arch Iranian Med* 2008; 11(4): 387-391.
14. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. *Intensive Care Med* 2011; 37(6): 1006-1013.
15. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F et al. Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(7): 1017-1028.