

Quadro 8 - Terapêuticas (2)

	FALECIDOS	VIVOS	
	%	%	P
Hemoperfusão	61.1	33.3	0.1
Hemodiálise	10.5	0	0.1
Corticoides	21.1	27.8	0.6
Ciclofosfamida	5.3	0	0.3
Vitaminas	15.8	16.7	0.9

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese.

O melhor índice de prognóstico (paraquatemia) continua a não poder ser utilizado na nossa instituição e a combinação de critérios de diagnóstico que incluam as presenças de paraquatúria e de queimaduras orais não permite obter informações fidedignas sobre o prognóstico. No entanto, a indicação da quantidade ingerida, mesmo que pouco fiável, correlaciona-se com o prognóstico vital, justificando assim um esforço acrescido para colher esta informação.

A morte ocorreu mais frequentemente por falência multi-orgânica aguda (grau III de gravidade) do que por insufici-

ência respiratória em consequência de fibrose pulmonar (grau II).

As manifestações clínicas e laboratoriais de sofrimento hepático, renal e respiratório associaram-se a maior mortalidade. Alterações, apesar de ligeiras, nos valores de LDH (aumento) e pCO₂ (diminuição), precocemente após a ingestão (medidas à chegada ao hospital), associam-se a pior prognóstico. Neste caso, aparecem como indicadores muito precoces de sofrimento celular.

A utilização em conjunto de adsorventes e catárticos, após remoção do tóxico por lavagem gástrica, revelou-se um método eficaz, talvez o único comprovado, para modificar o prognóstico. Anota-se o baixo índice de utilização de terra de Fuller nesta série, o que pode explicar a sua não influência no prognóstico.

As vantagens teóricas de outras modalidades terapêuticas, como as técnicas dialíticas ou os imunossuppressores, não transparecem nos resultados. A hemocarboperfusão foi mais utilizada nos doentes falecidos do que nos sobreviventes, o que poderia sugerir um efeito negativo sobre o prognóstico. Contudo, é provável que tenha ocorrido selecção de doentes, à partida, mais graves para esta terapêutica, por exemplo, através da restrição do seu uso apenas a doentes com paraquatúria positiva.

São necessários estudos prospectivos com número suficiente de doentes para investigar a eficácia de alternativas terapêuticas, como os destoxicantes e os anti-inflamatórios, particularmente a desferoxamina e a N-acetilcisteína.

Bibliografia

- Schwartz WK, Smith GS. Agricultural and horticultural chemical poisonings: mortality and morbidity in the United States. *Ann Emerg Med* 1997;29(2):232-238.
- Thompson JP, Casey PB, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales 1990-1991. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(5):437-445.
- 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;92:573-578.
- Lheureux P, Ekwall B. Time-related lethal blood concentrations from acute human poisoning of chemicals. Monograph 25: Paraquat. First Internet Edition, CTLU 1997. Disponível em <http://www.cclu.se>.
- Suzuki K, Takasu N, Okabe T et al. Effect of aggressive haemoperfusion on the course of patients with Paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993;12:323-327.
- Barata JD, Gonçalves M, Bruges M, Simões J. *Rev Port Nefrol Hipertens* 1997;11(1):57-60.
- Tsuchiya T, Imaeda A, Kiho T et al. Detoxification of Paraquat poisoning: effects of carbohydrate sulfate, alkylsulfate and alkylsulfonate on active oxygen. *Biol Pharm Bull* 1995;18(12):1700-1704.
- Drault JN, Baelen E, Mehdaoui H et al. Intoxication grave par le Paraquat. Évolution favorable après traitement par acétylcystéine et hémodialyse précoce. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ;18 :534-537.
- Cappelletti G, Maggioni MG, Maci R. Apoptosis in human lung epithelial cells: triggering by Paraquat and modulations by antioxidants. *Cell Biol Int* 1998;22(9-10):671-678.
- Eisenman A, Armali Z, Raikhlin-Eisenkrafft B et al. Nitric oxide inhalation for Paraquat-induced lung injury. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(6):575-584.
- Lin JL, Leu ML, Liu YC et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ;159(2) :357-360.
- Ayres JG, Lilford RJ. Treatment of Paraquat poisoning. *Thorax* 1997;52(6):588.
- Carre P, Leophonte P. Cytokines et fibroses pulmonaires. *Rev Mal Resp* 1993 ;10(3) :193-207.
- Licker M, Schweizer A, Hohn L et al. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after Paraquat poisoning. *Thorax* 1998;53:620-621.
- Santos JM, Santos A, Simão A et al. Intoxicação pelo Paraquat. Casuística dum serviço de Medicina Interna. *Medicina Interna* 1996;3(2):74-80.

Quadro 4 - Alterações Laboratoriais (2)

	FALECIDOS	VIVOS	p
BILIRRUB. T. (mg/dl) média	7.2 ± 6,7	1.1 ± 0,4	0.001
BIL. TOTAL > 3 mg/dl	64,3%	0%	0.002
ALT média (U/l)	152 ± 117	30 ± 23	0.00016
pO2 média (mmHg)	45,8 ± 16,2	84 ± 20,3	0.0000044
pO2 < 70 mmHg	93,3%	73,3%	0.001
pO2 < 50 mmHg	60%	0%	0.004

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese; ± – desvio padrão;

elevação ligeira da LDH (valor médio 593 vs 411 U/L) e uma hipocapnia moderada (29,0 vs 33,7 mmHg), com significado estatístico por comparação aos que vieram a sobreviver. Outras alterações laboratoriais precoces pesquisadas não foram significativamente diferentes nos dois grupos (Quadros 5 e 6).

Da listagem de terapêuticas constam, das possíveis, as utilizadas pelo menos uma vez (Quadros 7 e 8).

A lavagem gástrica foi utilizada na maioria dos doentes (84,2 e 88,9% respectivamente) e observou-se um predomínio da utilização de carvão activado e de sulfato de sódio nos sobreviventes (77,8 vs 63,2% e 55,6 vs 31,6% respectivamente). A utilização combinada de sulfato de sódio com carvão activado (66,7 vs 31,6%) ou com lavagem gástrica (77,8% vs 31,6%) foi significativamente mais frequente nos doentes que sobreviveram. A terra de Fuller foi usada em 21,1% dos falecidos e 16,7% dos sobreviventes.

A hemocarboperfusão foi mais utilizada nos doentes falecidos (61,1%) do que nos sobreviventes (33,3%), sugere

Quadro 6 - Alterações Laboratoriais na Admissão (2)

	FALECIDOS	VIVOS	p
	MÉDIA	MÉDIA	
BILIRRUBINA T. (mg/dl)	0.7 ± 0,8	0.8 ± 0,3	0.6
LDH (U/l)	593 ± 167	411 ± 122	0.004
CK (U/l)	169 ± 148	97 ± 44	0.1
pO2 (mmHg)	94.5 ± 94,5	92.8 ± 25	0.8
pCO2 (mmHg)	29.0 ± 6,7	33.7 ± 5,1	0.041

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese; ± – desvio padrão;

Quadro 5 - Alterações Laboratoriais na Admissão (1)

	FALECIDOS	VIVOS	p
	MÉDIA	MÉDIA	
Leucócitos (cel/mm3)	11.191 ± 11,3	6.639 ± 5,3	0.1
Creatinina (mg/dl)	1.9 ± 2,8	0.8 ± 0,1	0.1
AST (U/l)	47 ± 47,3	20 ± 12,7	0.1
ALT (U/l)	43 ± 35,9	28 ± 20,6	0.1
GGT (U/l)	68 ± 116	54 ± 92	0.7
F. Alcalina (U/l)	62 ± 27,6	67.5 ± 50,3	0.7

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese; ± – desvio padrão;

rindo um efeito negativo sobre o prognóstico (p=0,161). Outros métodos terapêuticos foram pouco utilizados: hemodiálise em 10,5 e 0%, glucocorticoides em 21,1 e 27,8%, ciclofosfamida em 5,3 e 18%, várias vitaminas em 15,8 e 16,7% respectivamente.

Discussão

A presente série não difere significativamente, nas suas características demográficas, das séries mais extensas.

Quadro 7 - Terapêuticas (1)

	FALECIDOS	VIVOS	p
	%	%	
Lavagem Gástrica	84.2	88.9	0.8
Carvão Activado	63.2	77.8	0.4
Sulfato de Sódio	31.6	55.6	0.2
Terra de Fuller	21.1	16.7	0.8
Lavagem + Carvão	63.2	88.9	0.07
Lavagem + Sulfato	31.6	77.8	0.005
Carvão + Sulfato	31.6	66.7	0.035

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese.

Quadro 1 - Dados Gerais

	FALECIDOS n=19	VIVOS n=18	TOTAL n=37
			p
SEXO masculino	11 (57,9%)	10 (55,6%)	0.9
IDADE (anos)	Média 42,2 ± 20	média 35 ± 13	<0.0001
PARAQUATÚRIA positiva	18 (94,7%)	14 (77,8%)	
QUANTIDADE ingerida (ml)	Mediana 200	mediana 27,5	0,00041
TEMPO (horas)	média 14 ± 37,9	média 6,5 ± 1	0.05
EVOLUÇÃO (dias)	mediana 3		

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese;
± – desvio padrão;
Tempo – horas decorridas entre a ingestão e o início de tratamento.

A maioria dos óbitos ocorreu no prazo de 1 semana (média 7 dias; mediana 3 dias) após a exposição. Em média, os sobreviventes foram seguidos clinicamente durante cerca de 7,5 meses, sem intercorrências.

Entre as manifestações clínicas (Quadro 2), no grupo de doentes falecidos, em relação aos sobreviventes, predominaram as a dispneia (94,7% versus 0%), a febre (57,9% versus 33,3%), a oligo-anúria (68,4% versus 5,6%) e a icterícia (47,4% versus 0%). Nos doentes que sobreviveram predominaram as queimaduras orofaríngeas (83,3% versus 78,9%).

Quadro 2 - Manifestações Clínicas

	FALECIDOS %	VIVOS %	p
Queimaduras	78.9	83.3	0.8
Dispneia	94.7	0	<0.0001
Dor Abdomin.	15.8	16.7	0.9
Febre	57.9	33.3	0.2
Oligo-Anúria	68.4	5.6	0,001
Icterícia	47.4	0	0,013
Expect. Purul.	10.5	11.1	0.9
Candidíase	10.5	22.2	0.5
Hemoptises	0.0	16.7	0.3

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese.

No total de doentes encontraram-se sinais de lesão do tracto digestivo em 81%, insuficiência renal em 64%, insuficiência respiratória em 61% e insuficiência hepática em 33% (Quadros 3 e 4). Os valores de hemoglobina (média 13,4 g/dl vs 13,1) e leucócitos (média 9.379 vs 7.750 cels/ul), assim como a frequência de anemia (20% vs 11,8%) e de leucocitose (40% vs 46,7%) não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. O valor médio de pO₂ (45,8 vs 84%) foi mais baixo, com significado estatístico, no grupo de falecidos. Os valores médios de creatinina (3,8 vs 1,4 mg/dl), bilirrubina total (7,2 l vs 1,1 mg/dl) e ALT (152 vs 30 U/L) e a frequência de IRA (92,9% vs 33,3%) e de insuficiência respiratória (93,3% vs 26,7%), foram significativamente maiores no grupo de doentes falecidos (ver Quadros 3 e 4).

Pouco tempo decorrido após a ingestão (entrada no hospital), encontrou-se nos doentes que vieram a falecer uma

Quadro 3 - Alterações Laboratoriais (1)

	FALECIDOS	VIVOS	p
HEMOGLOBINA Média (g/dl)	13.4 ± 2,3	13.1 ± 1.3	0.6
Hg < 12 g/dl	20%	11,8%	0.5
LEUCÓCITOS Média (cels/ul)	9.739	7.750	0.6
LEUC > 12 /ul	40%	46,7%	0.7
CREATININA Média (mg/dl)	6.7 ± 3,8	1.4 ± 1,2	0.000004
CREAT > 1.1 mg/dl	92,9%	33,3%	0.004

Legenda: p – valor de significado do teste estatístico de hipótese; ± – desvio padrão;

modalities, such as dialytic techniques, were not found in this study.

Key words: paraquat, poisoning, diagnosis, treatment, prognosis, mortality

Introdução

O paraquat é um biperidilo, utilizado como herbicida de contacto. Os herbicidas, dos quais o paraquat é o mais representativo, embora envolvidos numa proporção relativamente baixa de intoxicações, são responsáveis por uma elevada percentagem de mortes, mesmo nos países mais desenvolvidos: 25% de todas as mortes por tóxicos nos E.U.A.¹; 75% das mortes por pesticidas são atribuídas a Paraquat na Inglaterra e Gales².

A gravidade da intoxicação por paraquat correlaciona-se com a quantidade ingerida e distribui-se por graus: o mais ligeiro produz irritação orofaríngea e gastroesofágica, com total recuperação; graus moderados a graves produzem insuficiência renal aguda (IRA), hepatite e podem conduzir a fibrose pulmonar, ocorrendo a morte em 2 a 3 semanas; nas formas fulminantes há falência multiorgânica e colapso cardiovascular conduzindo à morte em menos de 1 semana.

Numa meta-análise de 375 casos houve IRA em 13%, sequelas pulmonares em 16%, lesão hepática em 4,8%, lesões gastroesofágicas em 11,7%, falência circulatória em 1,8% e mortalidade em 64%, ocorrendo entre 3 horas e 30 dias (média 11 dias) após a exposição³.

São conhecidas as concentrações letais de Paraquat⁴ e existem curvas de regressão logística que permitem prever a probabilidade de sobrevivência com base nos valores de paraquatemia e no tempo decorrido entre a exposição e a colheita sanguínea³.

O teste de paraquatúria permite um resultado obtido fácil e rapidamente, confirmando o diagnóstico.

As tentativas de tratamento dividem-se em diferentes estratégias. A primeira tem por objectivo prevenir a absorção, que atinge um pico 2 horas após a ingestão, através da administração de adsorventes como a terra de Fuller ou o carvão activado. A segunda pretende favorecer a eliminação antes da fixação irreversível do paraquat às células alveolares pulmonares, que ocorre nas primeiras 4 horas. A forma mais eficiente de eliminação é a renal, pelo que é utilizada a diurese forçada. Estando a função renal frequentemente comprometida, recorre-se habitualmente a hemocorperfusão ou a plasmafereze, com eficácia discutível⁵. A terceira estratégia consiste em tentativas de detoxificação, de contrariar o processo inflamatório e de combater a fibrose pulmonar. No primeiro conjunto de medidas encontram-se as tentativas de modelar a actividade de radicais de anião superóxido gerados pelo paraquat na presença de NADPH e oxigénio através da citocromo C redutase: utilização de desferoxamina⁶, sulfatos e sulfonatos⁷,

N-acetilcisteína^{8,9} e óxido nítrico¹⁰. Com o pressuposto de que existe um processo inflamatório concomitante com o que evolui para a fibrose pulmonar, tem-se tentado interferir no primeiro, administrando pulsos de glicocorticóides e ciclofosfamida, com resultados promissores¹¹, embora os estudos apresentem limitações metodológicas¹². Finalmente, a intervenção sobre a fibrose pulmonar vai no sentido de tentar preveni-la, utilizando-se mais frequentemente o interferão¹³ e a colchicina¹⁰; com fibrose já estabelecida recorre-se, por vezes, ao transplante pulmonar¹⁴.

O presente trabalho actualiza a casuística, previamente publicada¹⁵, de intoxicação por paraquat no Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Objectivo

Caracterização da apresentação, terapêutica e evolução da intoxicação pelo paraquat, procurando indicadores prognósticos.

Material e métodos

Análise retrospectiva dos casos de intoxicação pelo paraquat internados no Serviço de Medicina III dos HUC, de Janeiro de 1987 a Janeiro de 2000. O diagnóstico baseou-se na existência de pelo menos 2 dos seguintes critérios: história de ingestão de paraquat; ingestão documentada; sinais clínicos (lábios, língua ou faringe inflamados, queimaduras ou úlceras orais); paraquatúria. Seguiu-se protocolo de colheita de dados: demográficos, quantidade ingerida e tempo decorrido entre a ingestão e a chegada ao hospital; mortalidade e tempo de evolução; manifestações clínicas e alterações laboratoriais à entrada no hospital e durante o internamento; terapêuticas instituídas. São utilizadas medidas de estatística descritiva e testes de hipóteses (Mann-Whitney para variáveis descontínuas e teste-T para variáveis contínuas).

Resultados

Registou-se um total de 37 casos internados por intoxicação pelo Paraquat, observando-se uma mortalidade de 51,4%.

A distribuição etária (média de idade ligeiramente mais baixa para os sobreviventes: 35 versus 42 anos) e por sexos (predomínio do sexo masculino em ambos os grupos: 57,9 e 55,6% respectivamente) não registou diferenças significativas entre falecidos e sobreviventes (Quadro 1).

A paraquatúria foi positiva em 94,7% dos doentes que vieram a falecer e em 77,8% dos que vieram a sobreviver. Embora se encontrem mais doentes com paraquatúria negativa no grupo dos sobreviventes, esta diferença não é estatisticamente significativa.

A indicação da quantidade ingerida, mesmo que de baixa fidedignidade e não obedecendo a uma distribuição normal, foi significativamente diferente ($p=0,00041$) nos dois grupos (200 ml versus 27,5 ml respectivamente para falecidos e sobreviventes).

Intoxicação pelo Paraquat: casuística de um serviço de Medicina Interna

Paraquat poisoning: Experience of an Internal Medicine department

Vítor Branco*, Suzana Calretas*, Adélia Simão**, José M. Santos***, Arsénio Santos****, Rui M. Santos*****, Armando Carvalho*****, Conceição Reis*****, Eurico Almiro*****, Armando Porto*****

Resumo

Objetivo: caracterização da apresentação, terapêutica e evolução da intoxicação pelo Paraquat, procurando indicadores prognósticos.

Materiais e Métodos: análise retrospectiva dos casos de intoxicação pelo paraquat internados no Serviço de Medicina III, de Janeiro/1987 a Janeiro/2000, seguindo-se protocolo de colheita de dados: demográficos; quantidade ingerida e tempo entre a ingestão e a chegada ao hospital; mortalidade e tempo de evolução; manifestações clínicas e alterações laboratoriais, à entrada no hospital e durante o internamento; terapêuticas instituídas.

Resultados: estudaram-se 37 casos: 19 faleceram (51,4%), em média ao fim de 7 dias, e 18 sobreviveram (48,6%), com seguimento médio de 7,5 meses. A ocorrência de icterícia, leucocitose, insuficiência renal e hipoxemia foi significativamente mais frequente nos que faleceram. À entrada no hospital, valores elevados de LDH e valores baixos de pCO₂ sugerem pior prognóstico. Das várias modalidades terapêuticas utilizadas, apenas o sulfato de sódio, isolado ou associado a lavagem gástrica e carvão activado, produziu um efeito favorável na sobrevivência, com significado estatístico (utilizado em 31% dos falecidos e 55% dos sobreviventes). A hemoperfusão foi mais utilizada nos doentes que vieram a falecer (58% contra 33%). Outras técnicas

dialíticas foram utilizadas em número insuficiente para análise.

Conclusões: mantém-se a elevada mortalidade, correlacionada com a quantidade de tóxico ingerida, resultando quer da falência multiorgânica em agudo, quer tardiamente da insuficiência respiratória; o melhor índice de prognóstico nesta intoxicação (a paraquatemia) continua a não ser utilizado na nossa série; a utilização de adsorventes e catárticos revelou-se a única forma eficaz de modificar o prognóstico; as vantagens teóricas de outras modalidades terapêuticas, como as técnicas dialíticas, não transparecem dos resultados.

Palavras chave: paraquat, intoxicação, diagnóstico, tratamento, prognóstico, mortalidade

Abstract

Aims: To study the presentation, treatment and evolution of Paraquat poisoning, looking for prognostic indicators.

Material and Methods: A retrospective analysis of Paraquat poisoning cases admitted to an Internal Medicine department between January 1987 and January 2000, using a data collection protocol, was made. The following parameters were assessed: demographic; quantity ingested and time from ingestion to hospital arrival; evolution and mortality; clinical manifestations and results of laboratorial tests on and during admission; treatments instituted.

Results: 37 cases were documented: 19 died (51.4%) after a mean time of 7 days, 18 survived (48.6%) after a mean follow up of 7.5 months. The appearance of jaundice, leucocytosis, renal failure and hypoxaemia was significantly more frequent in the patients who died. High values of lactic dehydrogenase and low values of carbon dioxide on admission were associated with worse prognosis. Among the various treatment modalities used, sodium sulphate, either isolated or associated with gastric lavage and activated charcoal, had a statistically significant favourable effect on survival (used in 31% of the deceased and 55% of survivors). Haemoperfusion was used more frequently in the group of deceased patients (58% against 33%). Other dialysis techniques were used infrequently.

Conclusions: The best prognostic indicator (paraquatemia) was not available in our series. Mortality correlates with the quantity of poison ingested, resulting acutely from multi-organ failure, or from late respiratory failure. Adsorbents and cathartics are still the only confirmed prognostic modifiers. Advantages of other therapeutic

* Interno de Especialidade de Medicina Interna

** Assistente Graduado de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar de Neurologia

**** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***** Chefe de Serviço de Medicina Interna

***** Chefe de Serviço de Medicina Interna

***** Director do Serviço de Medicina

Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 06/02/2001