

Intoxicação pelo Paraquat

Casística dum serviço de Medicina Interna

Paraquat poisoning in a medical ward

José Manuel Santos*, Arsénio Santos**, Adélia Simão**, Eurico Almiro***, Francisco Severo***, Armando Porto****

Resumo

Os autores apresentam uma análise retrospectiva dos casos de intoxicação por paraquat internados num serviço de Medicina Interna dum hospital central. O estudo engloba um período de 7,5 anos, incluindo 26 casos, 16 homens e 10 mulheres, com idades compreendidas entre os 16 e os 74 anos. O tempo médio decorrido entre a ingestão do tóxico e a prestação dos primeiros cuidados médicos foi, nos doentes que recorreram nas primeiras 24 horas, de 1,8 horas, havendo 3 que só mais tarde recorreram ao hospital. As quantidades de tóxico ingeridas foram calculadas segundo os dados fornecidos pelos doentes e mostraram uma grande dispersão, tendo, no entanto, a maior parte deles ingerido entre 20 e 100 ml. Durante o internamento, faleceram 13 doentes (50%), que tiveram uma sobrevivência média de 7 dias. Os restantes 13 doentes tiveram alta hospitalar, tendo uma sobrevivência média conhecida de 10 meses.

Foram comparados entre si os grupos dos doentes falecidos e dos sobreviventes, concluindo-se que o factor decisivo para a mortalidade foi a quantidade de tóxico ingerida. O aparecimento de dispneia, oligúria ou icterícia foi indicador de mau prognóstico, enquanto os valores laboratoriais, à entrada no Serviço de Urgência, de LDH, TGO e pCO₂, estavam significativamente mais alterados nos doentes que vieram a falecer. Quando a dose ingerida foi elevada, as medidas terapêuticas, mesmo as mais agressivas, não alteraram o curso da doença. Finalmente, os autores discutem os resultados encontrados, comparando-os com os de outros estudos.

Palavras chave: *paraquat, intoxicação*

* Interno do Internato Complementar de Neurologia

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

**** Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra e Director de Serviço Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação em 25.01.1996

Abstract

The authors present a retrospective study of paraquat poisoning cases admitted at an Internal Medicine department of a central hospital. This analysis includes a 7.5 years period, involving 26 cases, with male sex predominance (16 patients) and ages between 16 and 74 years old. The mean time elapsed between the toxic ingestion and first health care was 1,8 hours if they were admitted in the first 24 hours; three patients arrived later to the hospital. The quantities of poison ingested were variable, but more frequently between 20 and 100 ml. Thirteen in-patients were death while the other 13 were discharged from hospital with good health (known middle survival time of 10 months). The 2 groups were compared and the single prognostic factor was the ingested quantity of paraquat. Dyspnea, oliguria and jaundice were the clinical manifestations with prognostic value, while values of LDH, AST and pO₂ (at admission on Urgency Room) were also prognostic indicators. Any medical measure seemed to modify the disease course when a high dose was ingested.

Key words: *paraquat, poisoning*

Introdução

O paraquat é um herbicida bipyridil, derivado do anti-mónio quaternário, cuja ingestão, voluntária ou acidental, provoca uma intoxicação aguda grave, frequentemente mortal. A absorção cutânea pode também ser fatal, enquanto por via inalatória o produto é fracamente absorvido¹. Estudos anteriores revelaram uma mortalidade entre 56%² e 64%³.

A mortalidade, assim como o período de sobrevivência, dependem da dose de tóxico ingerida e absorvida¹:

- se for superior a 50mg/kg (ou seja, para um adulto de 80 Kg, superior a 20 ml das soluções de paraquat comercializadas em Portugal), a morte ocorre dentro de 72 horas por falência multi-orgânica: necrose tubular renal, miocardite, necrose hepática, queimaduras do tubo digestivo e necrose supra-renal;

- se se situar entre 30 e 50mg/kg (isto é, entre 12 e 20ml) a morte poderá ocorrer até aos 70 dias por fibrose pulmonar; a toxicidade é devida à acumulação do tóxico no parênquima pulmonar, onde são formados radicais livres, com peroxidação lipídica da membrana celular e depleção da NADPH, causando alveolite difusa seguida de fibrose pulmonar (que é agravada por oxidantes, motivo por que não deve ser administrado oxigénio);

- se for inferior a 30mg/kg, ocorre uma intoxicação benigna, com aparecimento de alterações gastrointestinais moderadas, manifestações hepáticas e renais discretas ou ausentes e fibrose pulmonar ligeira.

Segundo vários trabalhos, o factor de prognóstico mais importante para a mortalidade é a dose absorvida (paraquatemia)^{1,4}. A paraquatúria (teste do ditionito de sódio) é um método indirecto de detecção, qualitativo, que apresenta um limite de sensibilidade de 0,5mg/ml. Apenas a paraquatúria é habitualmente determinada no nosso hospital.

A ausência de queimaduras do tubo digestivo e a negatividade da paraquatúria ao fim de 24 horas após a ingestão são factores de bom prognóstico⁴.

Em relação ao tratamento^{1,4,5,6,7}, têm sido testados inúmeros protocolos, visando:

diminuir a absorção do tóxico: terra de Fuller, carvão activado e resinas;

aumentar a eliminação: hemodiálise ou hemoperfusão; interferir na toxicodinâmica: "sequestradores" de radicais livres (superóxido-dismutase, glutatião peroxidase, N-acetilcisteína, vitaminas C e E) ou inibidores da resposta inflamatória (corticóides e imunossuppressores).

No entanto, todas estas medidas têm dado resultados decepcionantes.

Desde 1993, estão em curso vários esquemas terapêuticos experimentais com desferroxamina, imunoterapia⁸ (os interferons α , β e γ inibem "in vitro" e "in vivo" a produção de colagénio pelos fibroblastos), repleção de NADPH e, em casos seleccionados, o transplante pulmonar⁴.

Com esta casuística, os autores pretenderam descrever a distribuição por sexos e grupos etários, a quantidade de tóxico ingerida e o tempo de evolução até ao início de cuidados médicos; comparar os grupos dos falecidos e dos sobreviventes quanto a distribuição por sexos e por grupos etários, doses ingeridas, tempo de evolução até aos primeiros cuidados médicos, manifestações clínicas, laboratoriais, imagiológicas e endoscópicas, terapêuticas e evolução; procurar índices de gravidade e factores de prognóstico.

Material e métodos

Foram consultados os processos clínicos dos doentes internados no Serviço III dos HUC, entre Janeiro de 1987 e Julho de 1994 (7,5 anos), devido a intoxicação pelo paraquat. Os dados foram recolhidos segundo um protocolo previamente elaborado, sendo posteriormente analisados. Os critérios de diagnóstico considerados foram a presença de paraquatúria positiva ou a existência de história de ingestão, acompanhada de sinais clínicos e/ou de alterações laboratoriais sugestivos.

Foram posteriormente compara-

dos, quanto a vários parâmetros clínicos, laboratoriais, imagiológicos e endoscópicos, dois grupos de doentes: os que faleceram durante o internamento e aqueles que sobreviveram e tiveram alta hospitalar. Na análise dos resultados, foram utilizados o teste do χ^2 e o teste *t* de Student.

Resultados (Quadro 1)

Foram observados 26 casos. Os critérios de diagnóstico foram: em 23, a presença de paraquatúria positiva; em 2, a paraquatúria negativa, com um tempo de evolução superior a 24 horas, mas com presença de queimaduras da boca e orofaringe; em 1 caso, a paraquatúria negativa, com um tempo de evolução de 1 hora, mas com queimaduras da orofaringe e hipoxemia.

Distribuição por sexos e grupos etários (Fig. 1):

A distribuição por sexos mostrou um predomínio do sexo masculino, com 16 casos (61,5%). Houve intoxicados entre os 16 e os 74 anos (média de 37 ± 16 anos), com incidência um pouco maior nas 3ª e 4ª décadas de vida (com 7 e 6 casos, respectivamente).

Quantidades ingeridas aproximadas (Fig 2):

Em relação às quantidades ingeridas, o cálculo destas foi obtido a partir dos dados fornecidos pelos doentes e testemunhas, sendo bastante difícil precisar a quantidade real de tóxico ingerida e se este foi diluído ou não.

No entanto, a maior parte dos doentes (15) terá ingerido entre 20 e 100 ml de tóxico, aproximadamente.

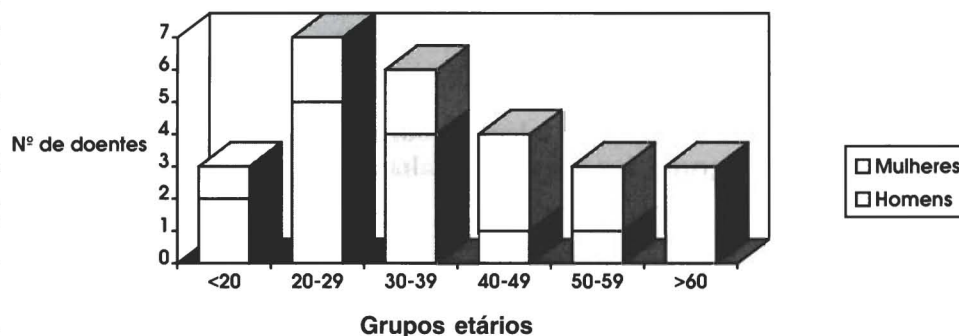
Tempo decorrido entre a ingestão do tóxico e os primeiros cuidados médicos:

Em 5 casos, o tempo foi desconhecido. Em 3 casos, foi superior a 24 horas e, nos restantes 18, variou entre 30 minutos e 4,5 horas, com média de 1,8 horas.

Evolução:

Durante o internamento no hospital, 13 doentes faleceram, com uma sobrevivência média de 7 dias (mínimo de 24 horas e máximo de 38 dias).

Figura 1 - Distribuição por sexos e grupos etários



Quadro 1 - Dados gerais

Sexo	Idade (anos)	Quantidades ingeridas	Tempo decorrido	Evolução
F	52	?	1,5 horas	falecido ao fim de 48 horas
F	41	50 ml	3 horas	falecido ao fim de 24 horas
M	70	75 ml	1,5 horas	falecido ao fim de 8,5 dias
F	16	100 ml	6 dias	falecido ao fim de 10 dias
F	20	100 ml	2 horas	falecido ao fim de 38 dias
M	27	100 ml	26 horas	falecido ao fim de 38 horas
M	20	200 ml	2 horas	falecido ao fim de 9,5 dias
M	32	200 ml	3 horas	falecido ao fim de 48 horas
M	64	200 ml	1,5 horas	falecido ao fim de 72 horas
M	49	500 ml	?	falecido ao fim de 32 horas
M	19	500 ml	30 minutos	falecido ao fim de 55 horas
M	74	800 ml	?	falecido ao fim de 10 dias
M	38	1000 ml	2 horas	falecido ao fim de 24 horas
M	17	10 ml	30 minutos	vivo ao fim de 3 meses
F	40	10 ml	30 minutos	vivo ao fim de 6 meses
F	35	20 ml	30 minutos	vivo ao fim de 3 meses
F	46	20 ml	48 horas	vivo ao fim de 8 meses
F	52	20 ml	30 minutos	vivo ao fim de 3 meses
M	24	25 ml	4 horas	vivo ao fim de 2 meses
M	25	25 ml	4,5 horas	vivo ao fim de 2 meses
F	33	40 ml	?	vivo ao fim de 1 mês
M	21	50 ml	1 hora	vivo ao fim de 6 meses
M	37	50 ml	1 hora	vivo ao fim de 6 meses
M	35	100 ml	1 hora	vivo ao fim de 60 meses
M	58	100 ml	?	vivo ao fim de 30 meses
F	20	200 ml	1,5 horas	vivo ao fim de 1 mês

Os restantes 13 tiveram alta, clínica e laboratorialmente melhorados, tendo tido uma sobrevivência média conhecida de 10 meses, com mínimo de 1 e máximo de 60 meses (considerando, para cada caso, a última observação registada no processo clínico hospitalar).

Comparação entre o grupo dos falecidos durante o internamento e o grupo dos que tiveram alta melhorados:

Distribuição por grupos etários (Fig. 3):

A distribuição foi semelhante nos dois grupos. A idade média foi ligeiramente menor no grupo dos sobreviventes

(34±12 anos) do que no grupo dos falecidos (40±19 anos), mas a diferença não é significativa. De salientar que os três doentes com mais de 60 anos faleceram.

Relação entre a quantidade ingerida e a mortalidade (Fig. 4):

Em relação às quantidades ingeridas, verificou-se que eram claramente mais baixas nos doentes que sobreviveram, com uma média de 52±51 ml, do que nos falecidos: média de 318±300 ml. Esta diferença é significativa estatisticamente (p<0,006). De salientar que sobreviveram todos os doentes que ingeriram menos de 50 ml e faleceram todos aqueles que ingeriram mais de 200 ml. Nos

Figura 2 - Quantidades de tóxico ingeridas

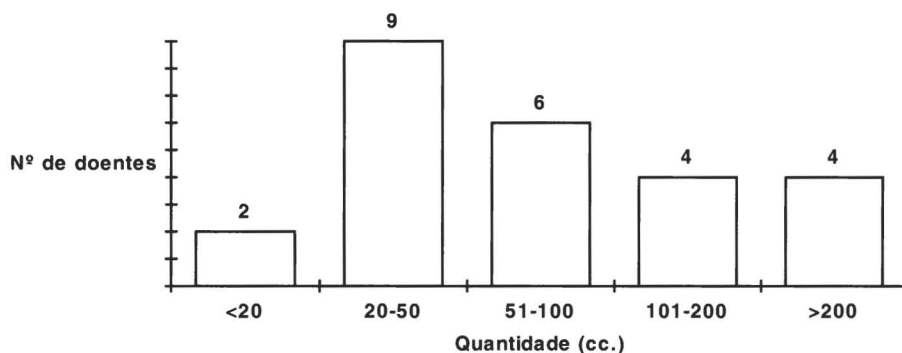


Figura 3 - Distribuição por grupos etários dos sobreviventes e dos falecidos

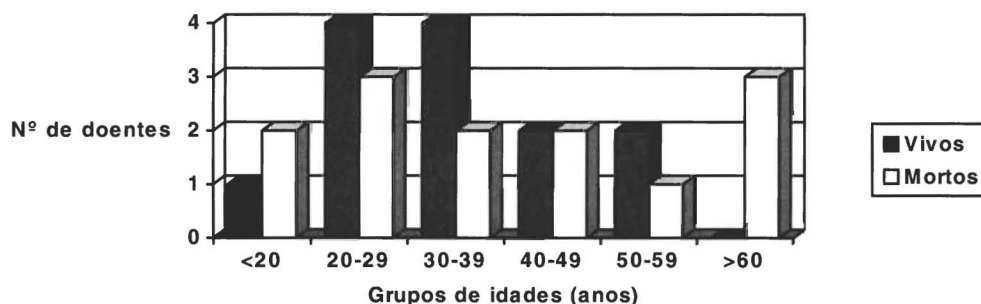
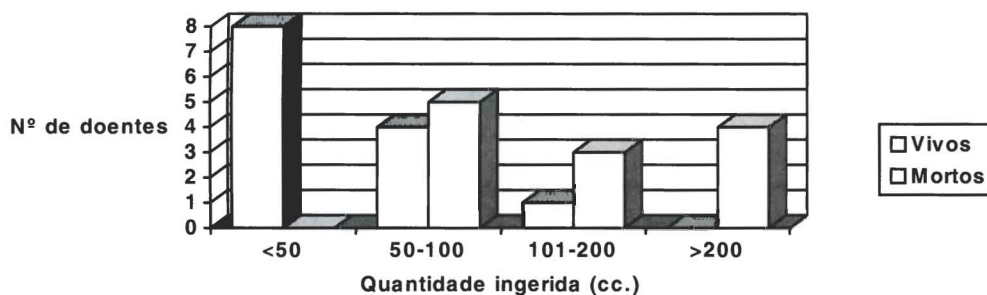


Figura 4 - Distribuição das quantidades de tóxico ingeridas



valores intermédios, há sobreposição de doentes falecidos e sobreviventes.

Tempo decorrido desde a ingestão até aos primeiros cuidados médicos:

No grupo dos doentes que faleceram, foi de $4,7 \pm 7,5$ horas e no grupo dos sobreviventes foi de $5,8 \pm 13,4$ horas.

Manifestações clínicas (Quadro 2):

Das manifestações clínicas encontradas, a dispneia, a oligúria e a icterícia foram estatisticamente relevantes para o prognóstico, nos doentes que vieram a falecer.

Valores laboratoriais (Quadro 3):

Ao longo do internamento, foram estatisticamente significativos os aumentos da creatininemia e da TGP, e a

diminuição da pO_2 nos doentes falecidos. Comparando os valores laboratoriais à entrada no Serviço de Urgência (Quadro 4), parecem ser indicadores de mau prognóstico os valores de leucócitos, LDH, TGO e pCO_2 . No entanto, existe uma grande faixa de valores sobreponíveis entre os dois grupos.

Manifestações radiológicas:

No grupo dos sobreviventes, 11 doentes não apresentaram alterações radiológicas, um apresentou sinais de fibrose pulmonar e outro de fibrose pulmonar e derrame pleural.

No grupo dos que faleceram, 4 doentes não apresentavam alterações radiológicas, 5 tinham alterações significativas (pneumotórax, atelectasia, derrame pleural ou pneumomediastino, desenvolvendo 4 destes doentes fibrose pulmonar) e os 4 restantes não tinham documentação radiológica.

Alterações na endoscopia digestiva alta:

Nos doentes que sobreviveram, 6 não efectuaram EDA. Dos restantes, 2 não apresentavam alterações e 5 tinham úlceras esofágicas.

Onze dos doentes falecidos não efectuaram EDA e os restantes 2 tinham esofagite.

Terapêutica (Quadro 5):

As terapêuticas efectuadas variaram muito, desde as medidas gerais (lavagem gástrica, carvão activado, sulfato de sódio e terra de Fuller), até às medidas mais agressivas (corticóides em altas doses, hemodiálise, hemoperfusão e ciclofosfamida). Infelizmente, nenhuma das terapêuticas parece, em termos globais, ter alterado a evolução.

Comentários

A taxa de mortalidade de 50% poderá não corresponder à realidade, em virtude de muitos doentes que sobreviveram terem deixado de ser seguidos após a alta do Hospital (53% ao fim de 3 meses e 77% ao fim de 6 meses). Se atendermos aos casos mais graves que falecem

Quadro 2 - Manifestações clínicas

	Vivos	%	Falecidos	%	p
Queimaduras da boca/orofaringe	12	0,92	13	1	n.s.
Dispneia	0	0	12	92,3%	<0,00002
Dor abdominal	4	30,7%	5	38,4%	n.s.
Febre	5	38,4%	6	46,1%	n.s.
Oligúria/anúria	1	7,7%	10	76,9%	<0,002
Icterícia	0	0	7	53,8%	<0,008
Tosse com expectoração purulenta	3	23,7%	2	15,4%	n.s.
Candidíase oral	2	15,4%	2	15,4%	n.s.
Hemoptises	3	23,7%	0	0	n.s.

Quadro 3 - Alterações laboratoriais

	Total	Vivos	%	Falecidos	%	p
Hemoglobina <12 g/dl	4	2	15,4%	2	0,15	n.s.
Leucócitos >12 G/l	15	6	46,1%	9	69,2%	n.s.
Creatinina >1,1 mg/dl	17	5	38,4%	12	92,3%	<0,02
Creatinina >2,5 mg/dl	12	2	15,3%	10	76,9%	<0,006
Bilirrub. tot.>3,0 mg/dl	7	0	0	7	100%	<0,008
TGP	13	3	23,0%	10	76,9%	<0,02
pO ₂ <70 mmHg	13	4	30,7%	9	69,2%	n.s.
pO ₂ <60mmHg	11	3	23,0%	8	61,5%	n.s.
pO ₂ <50 mmHg	7	0	0%	7	53,8%	<0,008

nas primeiras horas, ainda no Serviço de Urgência, a taxa de mortalidade deverá ser ainda maior. Em estudos retrospectivos anteriores, Tinoco e cols.² estudaram 25 casos ocorridos entre 1988 e 1990 no México, tendo 64% dos doentes vindo a falecer. No Brasil, Póvoa e cols.³ analisaram 25 casos, tendo a taxa de mortalidade sido de 56%, com envolvimento pulmonar em 96% dos casos, renal em 92%, gastrointestinal em 72%, hepático em 56% e cardíaco em 40% (desde pequenas alterações no ECG até necrose miocárdica extensa).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os falecidos e os sobreviventes no que respeita ao sexo, à idade e ao tempo decorrido até aos primeiros cuidados médicos. O facto de todos os doentes com mais de 60 anos terem falecido não deve ser valorizado, devido ao pequeno número de casos. O factor prog-

nóstico determinante para a mortalidade foi a dose ingerida (apesar das limitações encontradas na sua determinação). Este dado está de acordo com o referido por Bismuth e cols., que verificaram que a concentração de paraquat no sangue nas primeiras 24 horas é o factor de prognóstico mais importante^{4,9}.

Das manifestações clínicas estudadas, a dispneia, a oligoanúria e a icterícia, quando presentes, foram factores de prognóstico muito sombrio. À entrada no Serviço de Urgência,

os valores médios de leucócitos, TGO, LDH e pCO₂ estavam também significativamente mais alterados nos doentes que viriam a falecer. Contudo, existe uma faixa de sobreposição de valores significativa, pelo que dificilmente estes parâmetros poderão ser usados como índices de prognóstico em casos isolados.

Quanto aos parâmetros laboratoriais, a presença, em qualquer altura do internamento, de creatinina >2,5 mg/dl, bilirrubina total >3 mg/dl, aumento das transaminases ou hipoxemia <50 mmHg foram também factores de prognóstico ominosos. Noutros trabalhos⁴, verificou-se que, apesar da insuficiência renal se desenvolver na maioria dos doentes que vieram a falecer, a sua presença isolada não agravou o prognóstico. Noutro estudo⁹, a idade, a quantidade de paraquat ingerida e a contagem de leucócitos na altura da admissão foram identificados

Quadro 4 - Valores laboratoriais à entrada no Serviço de Urgência

	Vivos	Falecidos	p
Leucócitos	10.300 ± 1.700	18.600 ± 8.200	<0,005
Creatinina	0,9 ± 0,1	2,4 ± 3,4	n.s.
TGO	24 ± 7	52 ± 42	<0,04
TGP	19 ± 8	52 ± 56	n.s.
GGT	31 ± 20	87 ± 138	n.s.
F. alcalina	67 ± 65	61 ± 31	n.s.
Bil. Total	1,0 ± 0,3	1,6 ± 1,5	n.s.
LDH	406 ± 139	592 ± 194	<0,03
CK	91 ± 57	183 ± 169	n.s.
pO	98 ± 30	89 ± 26	n.s.
pCO	32 ± 6	26 ± 6	<0,03

como indicadores de mau prognóstico. Yamaguchi e cols.¹⁰ verificaram que se correlacionavam directamente com a taxa de mortalidade a caliémia e a relação HCO₃/creatininemia e, inversamente, o intervalo de tempo decorrido entre a ingestão e a admissão no hospital.

Todos os doentes que desenvolveram insuficiência respiratória vieram a falecer. No entanto, 15% dos doentes que sobreviveram apresentavam sinais radiológicos de fibrose pulmonar difusa. Noutro estudo¹¹ englobando 42 doentes com alterações radiológicas durante a primeira semana após a intoxicação, 66% dos doentes desenvolveram consolidação pulmonar, 38% tiveram pneumomediastino com ou sem pneumotórax e 20% apresentaram cardiomegalia com estreitamento do mediastino superior; as manifestações de fibrose pulmonar começaram a aparecer no final da primeira semana.

A presença de ulceração gástrica e/ou esofágica durante as primeiras 24 horas após a ingestão confirma intoxicação grave, enquanto que a ausência de ulcerações indica um bom prognóstico⁴. Apesar disso, na nossa ca-

Quadro 5 - Medidas terapêuticas realizadas

	Total	Vivos	Falecidos
Lavagem gástrica	22	12	10
Carvão activado	19	10	9
Sulfato de sódio	13	8	5
Hemoperfusão	9	4	5
Corticóides	8	4	4
Terra de Fuller	5	3	2
Vitaminas	5	2	3
Hemodiálise	2	0	2
Ciclofosfamida	1	0	1
Lavagem gástrica + carvão activado	19	10	9
Lavagem gástrica + sulfato de sódio	13	8	5
Carvão activado + sulfato de sódio	13	8	5

sústica, pelo menos 38% dos sobreviventes tinham lesões ulceradas do esófago.

Nenhuma das terapêuticas instituídas no hospital, mesmo as mais agressivas, tal como a hemoperfusão, alterou o curso da doença. Estes achados são sobreponíveis aos de outros trabalhos^{4,5,6}. Estudos recentes parecem mostrar uma diminuição da mortalidade nos doentes tratados com altas doses de ciclofosfamida e dexametasona⁴, mas estes dados não foram confirmados num estudo comparativo com tratamento "standard" com absorventes orais do tóxico e fluidoterapia⁵. A hemoperfusão, com duração de 10 ou mais horas, durante as primeiras 24 horas após a intoxicação, não melhorou a taxa de sobrevivência, mas aumentou o tempo de sobrevivência⁶. O transplante pulmonar poderá ter interesse nos doentes que sobrevivem e apresentam extensa fibrose pulmonar⁴.

Bibliografia

- Garnier A, Bismuth C. Paraquat. Encyclopedie Médico-Chirurgicale (Paris) 1984.
- Póvoa R, Maciel FM, Orlando JM, Póvoa EF, Honsi E, Karsinski N, Ferreira C. Lesão cardíaca secundária ao paraquat. Arq Bras Cardiol 1992; 59(2): 95-98.
- Tinoco R, Parsonnet J, Halperin D. Paraquat poisoning in southern Mexico: a report of 25 cases. Arch Environ Health 1993; 48(2): 78-80.
- Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, Muszynski J, Keyes C. Paraquat poisoning. An Overview of the current status. Drug-Saf 1990; 5(4): 243-251.
- Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. High dose of cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a retrospective study. Hum Exp Toxicol 1992; 11(2): 129-134.
- Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S, Fukuda A, Arita J, Kohama A. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. Hum Exp Toxicol 1993; 12(4): 323-327.
- The treatment of paraquat poisoning. Guide to doctors. Ed. ICI, 1985.

8. Carre P, Leophonte P. Cytokines et fibroses pulmonaires. *Rev Mal Resp* 1993; 10(3): 193-207.
9. Kaojarern S, Ongphiphadhakul B. Predicting outcomes in paraquat poisonings. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33(2): 115-118.
10. Yamaguchi H, Sato S, Watanabe S, Naito H. Pre-embarkment prognostication for acute paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9(6): 381-384.
11. Im JG, Lee KS, Ham MC, Kim SJ, Kim IO. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 157(4): 697-701.