

INTOXICAÇÃO POR PARAQUAT

ADELAIDE SERRA, FERNANDO DOMINGOS, M. MARTINS PRATA
Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

O paraquat, largamente utilizado como herbicida de contacto é, em alguns meios (sobretudo rurais), usado como principal forma de suicídio. Comercialmente conhecido como Gramoxone[®], foi pela primeira vez sintetizado em 1882 e as suas propriedades herbicidas só viriam a ser descobertas em 1955. Os autores descrevem a perspectiva histórica, propriedades físico-químicas, mecanismo de acção, manifestações clínicas, factores determinantes do prognóstico e tratamento em forma de revisão da literatura, propondo no final um esquema terapêutico de actuação, tendo presente a importância da instituição precoce das medidas gerais de uma intoxicação.

Palavras-chave: Gramoxone; Hemodiálise; Hemoperfusão; Intoxicação; Paraquat;

PARAQUAT INTOXICATION

Paraquat, widely used as a contact herbicide is, in some environments (meanly rural), the principal mean of suicide. Commercially known as Gramoxone[®], it was sintetyzed for the first time in 1882 and its herbicide properties were not discovered until 1955. The authors made a literature review and describe the historic perspective, physicochemical properties, clinic aspects, prognosis factors and treatment and, finally, propose a therapeutic approach having always in mind the capital importance of the early beginning of general treatment of intoxication cases.

Key words: Gramoxone; Hemodialysis; Hemoperfusion; Intoxication; Paraquat

INTRODUÇÃO

O paraquat (dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio), comercialmente conhecido como Gramoxone[®] e disponível em solução a 20%, é um herbicida de contacto que, pelo baixo preço, grande eficácia e ausência de efeito poluente para os solos, é largamente utilizado^{1,2}.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

O paraquat não existe em estado natural. A sua síntese deve-se a Weidel & Russo, que publicaram os seus trabalhos em 1882. As propriedades herbicidas do produto só viriam a ser descobertas em 1955. De acordo com as normas da FAO, a única impureza permitida no fabrico do paraquat é o biperidinium-4,4', na proporção de 0,25% em relação ao paraquat. A primeira forma comercial de paraquat

homologada para utilização na agricultura foi o Gramoxone[®].

O paraquat é produzido por vários países, como a China, os EUA, a Itália e o Reino Unido. Na maior parte dos países, a matéria activa é importada e a formulação do produto é feita no local.

O Gramoxone[®] é uma solução aquosa turva, que contém dicloreto de paraquat na concentração de 200 ± 10 g/litro, e que se apresenta em todo o mundo, com uma formulação de 20% (P/V)¹. Não é inflamável e, sob condições atmosféricas normais, apresenta uma boa estabilidade desde que acondicionado em polietileno. A formulação é incompatível com os agentes tensioactivos aniónicos e decompõe-se em caso de exposição aos ultravioletas¹.

O paraquat é um herbicida que actua exclusivamente

por contacto e que permite a destruição das ervas daninhas de larga folha e do tipo gramíneas. A pulverização deve ser feita quando as plantas são ainda jovens e com menos de 30 cm de altura².

Daniel & Gage (1966) estudaram a absorção de ¹⁴C-paraquat em ratos, quando administrado por via oral e por via subcutânea. Cerca de 75 a 90% da quantidade administrada por via oral é encontrada nas fezes e 10 a 20% na urina; a maior parte da dose administrada por via subcutânea é excretada pela urina (73 a 88%) e apenas 2 a 14% é eliminada pelas fezes^{1,2}. Este estudo mostrou ainda uma excreção biliar praticamente nula. A taxa de radioactividade atingiu o pico máximo aos 30-60 min após a administração, mantendo-se mais ou menos estável durante cerca de 32 h.

Os primeiros casos mortais devidos a intoxicação aguda pelo paraquat foram acidentais, ocorreram em 1964 e foram relatados em 1966 (Bullivant). O número de casos de intoxicações acidentais é relativamente baixo em relação ao número de tentativas de suicídio.

Apesar de a grande maioria dos casos mortais serem devidos à ingestão do produto, há referência a um pequeno número de casos devidos a intoxicação por via cutânea na sequência da aplicação de soluções líquidas concentradas.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

É um poderoso herbicida de contacto não selectivo², inactivado quando em contacto com a maioria dos solos¹, muito solúvel em água e insolúvel em solventes orgânicos não polares. Não é explosivo ou inflamável na forma aquosa e é corrosivo para os metais². É estável em solução ácida ou neutra, mas hidrolisa-se facilmente em meio alcalino². Reduz-se facilmente ao estado de catião pela perda de um único electrão. Os seus sais são electrólitos fortes que, em solução, se dissociam em grande quantidade de iões positivos e negativos.

O paraquat não se liga às proteínas plasmáticas, pelo que o seu volume de distribuição é elevado (cerca de 1 a 2 L/Kg de peso)¹. Tem uma forte fixação aos tecidos, ocorrendo a fixação no pulmão muito precocemente (cerca de 4 horas após a ingestão)¹. Não é metabolizado, sendo excretado por duas vias: pelo aparelho digestivo e pelo rim, quer por filtração glomerular quer por secreção tubular activa¹. A clearance do paraquat é superior à da creatinina³, variando o tempo de eliminação entre 12 e 120 horas dependendo da gravidade da lesão renal^{1,2}.

O paraquat depositado à superfície dos vegetais sofre uma degradação fotoquímica que dá origem a compostos menos tóxicos do que o produto inicial¹. Assim que atinge o solo, o paraquat é rapidamente e activamente adsorvido

pelos minerais argilosos presentes no solo. Enquanto o paraquat livre é degradado por uma série de microrganismos, a sua degradação é relativamente lenta quando se encontra adsorvido (taxa de degradação de 5 a 10% por ano)². Nesta forma, não tem efeitos indesejáveis sobre a microfauna do solo e não perturba os fenómenos microbianos a este nível². Os resíduos do paraquat são rapidamente eliminados da água por adsorção, quer pelas ervas daninhas quer pelo próprio recipiente em que estas se encontram. A toxicidade do paraquat é quase nula para os peixes e não tem efeito cumulativo. Nas doses habitualmente utilizadas para destruição das ervas daninhas, não é nocivo para os organismos aquáticos². O paraquat não é volátil e está demonstrado que após a pulverização, a sua concentração atmosférica é muito baixa. Em condições normais de utilização, o paraquat não é prejudicial para os pássaros². Também não são conhecidos efeitos tóxicos em bovinos que pastaram em terras pulverizadas com paraquat 4 horas após a sua pulverização².

As propriedades herbicidas e toxicológicas do paraquat estão relacionadas com a captura de um electrão por um catião, com formação de um radical livre que reage com o oxigénio molecular, voltando à forma inicial de catião e dando origem a um anião superóxido. Este radical oxigenado pode ser responsável, directa ou indirectamente pela morte celular^{1,2}.

A exposição profissional ao paraquat não acarreta nenhum perigo para a saúde se as precauções de utilização forem seguidas e forem respeitadas as regras de segurança². No entanto, é grande o número de casos de intoxicação, voluntária ou acidental, pelo paraquat. Podem distinguir-se dois tipos de intoxicação mortal²: uma intoxicação fulminante aguda que leva à morte em alguns dias, e uma forma menos severa, durando várias semanas e conduzindo a uma fibrose pulmonar letal. Segundo a gravidade da intoxicação, diversos órgãos, entre os quais o rim e o fígado, podem ser atingidos. Em caso de ingestão de líquido concentrado, observam-se habitualmente lesões ao nível da rinofaringe e esófago².

Apesar de a ingestão do paraquat poder dar lugar à absorção de quantidades tóxicas do produto, a maior parte do paraquat ingerido é eliminado nas fezes sem alteração². Apenas 5 a 20% deste é absorvido, apresentando um pico sérico médio às 2 horas (entre os 30 min e as 4 horas) após a ingestão^{1,3}. Da quantidade absorvida, cerca de 80% é excretada nas fezes e 15% na urina³. Após a ingestão, o tóxico distribui-se rapidamente por todo o organismo através da circulação sanguínea, apresentando uma fixação rápida e precoce aos tecidos muito vascularizados³. Ocorre

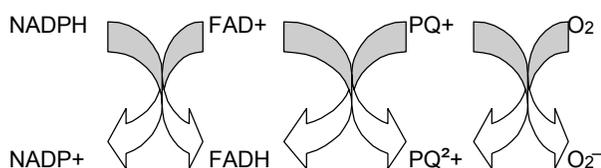
uma acumulação selectiva do produto a nível pulmonar, apresentando este órgão as concentrações mais elevadas de paraquat. Uma vez que a eliminação do tóxico se faz por via renal, uma insuficiência renal precoce devida à fixação de doses tóxicas a este nível, influencia a eliminação e distribuição do paraquat e a sua acumulação a nível pulmonar. Após a fixação aos tecidos, parece haver uma difusão lenta de volta ao sangue à medida que os níveis séricos diminuem³.

Pode igualmente ser absorvido por via percutânea, sobretudo se a pele se encontrar lesada^{1,2,4}.

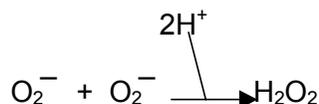
MECANISMO DE ACÇÃO

Na ausência de oxigénio, o paraquat sofre uma redução parcial da sua forma catiónica a um radical estável, recuperando na presença de oxigénio a forma catiónica, com consequente produção de anião superóxido (O_2^-). Assim sendo, na presença de oxigénio e de fornecimento contínuo de electrões, haverá um ciclo de oxidações e reduções, com produção contínua de ião superóxido.

Os efeitos tóxicos do paraquat explicam-se, em grande parte, por uma reacção de oxidação-redução, que compreende a transferência de um electrão para o NADP, com formação de NADPH celular e formas oxidadas potencialmente tóxicas, como o radical superóxido. O citocromo P450 redutase microsomal, actua como catalisador nesta reacção^{1,2}.



Estudos mais recentes mostraram que microssomas do fígado, pulmão e rim, são capazes de gerar radicais do paraquat e produzir H_2O_2 . Este último, em presença de ião superóxido, daria origem à formação de radicais livres de oxigénio mais reactivos e mais tóxicos para a célula, responsáveis pela peroxidação dos lípidos das membranas celulares^{1,2,5}.



As alterações metabólicas desencadeadas pelo paraquat podem ser esquematizadas da seguinte forma¹:

Fase 1 - Acumulação Selectiva. O paraquat acumula-se activamente nos pneumocitos tipo I e II e nas células de Clara, através de um mecanismo dependente de energia e mediado pelos canais selectivos de poliaminas.

Fase 2 - Oxi-redução. No interior dos pneumocitos tipo I ocorre a oxi-redução e auto-oxidação, mediadas pelo citocromo P450. O paraquat é reduzido por intermédio do NADPH e reage fortemente com o oxigénio para formar um radical livre de oxigénio (O_2^-).

Fase 3 - Reacção de Haber-Weiss. A interacção entre o anião superóxido e o H_2O_2 induz a formação de dois radicais hidroxil (OH^- e OH^+) e oxigénio, sendo a reacção catalizada pela presença do ião ferro (Fe^{2+})^{1,5}. Durante esta fase, a glutatião peroxidase, utilizando o selénio como cofactor, transforma H_2O_2 em H_2O e $\frac{1}{2} O_2$. O glutatião é então oxidado pela glutatião redutase, reacção esta mediada pelo NADPH e pela N-acetilcisteína.

Fase 4 - Peroxidação lipídica. Os radicais livres de oxigénio lesam directamente as células, reagindo com os lípidos. Este efeito pode ser detectado pelos níveis sanguíneos aumentados de malonedialdeído e níveis elevados de pentano no ar expirado. A glutatião peroxidase induz a biotransformação das hidropoxidases lipídicas em alcoóis lipídicos, sendo a reacção mediada pelo ácido ascórbico e pelo α -tocoferol (vitamina E).

Fase 5 - Fibrose pulmonar. A lesão directa das células das paredes alveolares activa o sistema mononuclear macrófágico, com eventual fibrose generalizada do tecido pulmonar.

Em resumo, o mecanismo primário da toxicidade do paraquat basear-se-á no ciclo de oxidações e reduções que o composto é susceptível de sofrer, e com a deplecção da enzima superóxido dismutase, capaz de converter o ião superóxido em oxigénio²¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O paraquat pode provocar intoxicação por ingestão, inalação ou contacto dérmico, sendo a mais frequente e a mais estudada a intoxicação oral.

Embora a dose letal esteja estimada em 15 a 20 ml de solução a 20% ingerida, há casos descritos de intoxicações mortais com doses tão pequenas como 1 ml⁶, tornando-se pois difícil fazer uma previsão prognóstica baseado na dose ingerida. Por outro lado, na maioria dos casos é quase impossível fazer um cálculo aproximado da quantidade de tóxico ingerida.

O doseamento do paraquat na urina e no soro constitui um dado importante na avaliação do grau de exposição ao

tóxico e do prognóstico. Wright et al estudaram a excreção urinária de paraquat em 16 doentes, tendo chegado à conclusão que sempre que a excreção era superior a 1 mg/h durante um período de pelo menos 8 horas após a ingestão, a intoxicação era mortal².

Os casos de intoxicação mortal podem ser divididos como se segue²:

a) intoxicação aguda fulminante consecutiva à ingestão de uma dose maciça, devendo-se a morte a uma associação de edema pulmonar agudo, oligúria, insuficiência hepato-celular e supra-renal e alterações bioquímicas (o que ocorre geralmente ao fim de 1 a 4 dias).

b) Intoxicação menos marcada, com aparecimento mais lento das insuficiências orgânicas. O desfecho deve-se habitualmente a um edema pulmonar, uma mediastinite e a complicações do tratamento.

c) Fibrose pulmonar tardia (a morte surge entre 4 dias a várias semanas).

APARELHO RESPIRATÓRIO

Pouco depois da ingestão do produto, observa-se dor e edema a nível da orofaringe, seguida após alguns dias de exsudação, ulceração e descamação das mucosas, por vezes com formação de pseudomembranas, que terminam em alguns casos na descamação total de toda a orofaringe e esófago². No caso de uma intoxicação grave, instala-se rapidamente um edema pulmonar que condiciona uma degradação clínica e funcional grave, a que se segue a morte^{2,4}. Uma intoxicação menos intensa mas mortal, determina uma fibrose pulmonar evolutiva em alguns dias a algumas semanas, acompanhada de dispneia de agravamento progressivo e de falência respiratória por hipoxémia^{2,4}. O edema pulmonar pode surgir também em consequência de sobrecarga hídrica num doente em oligúria². Podem também surgir mediastinites e pneumotoraces². Estão presentes hipoxémia, redução dos volumes pulmonares, valores elevados do gradiente arterio-alveolar de oxigénio e alterações das trocas gasosas. A radiografia do tórax mostra edema pulmonar bilateral, hipotransparências coalescentes e, posteriormente, fibrose pulmonar².

Ao fim dos primeiros 7 dias de intoxicação, há perda de células epiteliais alveolares acompanhadas de alterações ou perda de pneumocitos tipo I e II, proliferação de fibroblastos e de células polimorfas, ausência de secreção de surfactante e espessamento das paredes alveolares devido à fibrose intersticial^{2,4}. A permeabilidade capilar está aumentada, quer pela presença de vesículas que formam canais transendoteliais, quer pelo afastamento das próprias células endoteliais. Quando surgem as

manifestações pulmonares o prognóstico é sempre mau².

RIM

A lesão renal é menos frequente, menos grave e mais tardia que a pulmonar, embora o paraquat seja eliminado por via renal. As alterações observadas habitualmente incluem a insuficiência renal aguda e a (IRA) síndrome de Fanconi, com aminoacidúria, glicosúria, aumento da excreção do sódio, fósforo e ácido úrico⁵. A patogénese da lesão renal não está ainda totalmente esclarecida, havendo uma lesão preferencial dos tubos contornados proximais^{7,8}, devido à capacidade que estas células têm de acumular o paraquat no seu interior⁷. Na presença de altas concentrações de paraquat parece haver uma alteração da cadeia de transferência de electrões mitocondrial, que resulta numa redução das funções metabólicas a nível dos tubos contornados proximais^{7,8}. Concorrem para a lesão renal a toxicidade directa do tóxico, bem como a hipovolémia, sendo esta última devida às perdas digestivas (hemorragia, exsudação, purgante salino), à diurese forçada e/ou à ultrafiltração excessiva sem reposição nas técnicas depurativas como a hemodiálise ou a hemoperfusão iniciais³; a própria hipovolémia potencia a toxicidade directa da droga³. A excreção renal do tóxico é bifásica, observando-se uma fase precoce rápida, a que se segue uma fase tardia lenta, que poderá dever-se a uma redistribuição do paraquat entre os tecidos e o plasma e/ou à própria lesão renal que entretanto se terá desenvolvido. Por esta razão, poderá haver vantagem na manutenção da hemoperfusão mesmo quando o paraquat atinge níveis plasmáticos indetectáveis^{1,9,10}.

APARELHO GASTRO-INTESTINAL, FÍGADO E PÂNCREAS

Apenas 5 a 20% do paraquat ingerido é absorvido por via oral e a absorção pode ser modificada pela presença de alimentos no estômago^{1,2}.

Os primeiros sintomas que surgem após a ingestão do herbicida são náuseas, vômitos, dores abdominais altas e diarreia. A perfuração do esófago é rara^{1,2}.

A ingestão maciça de paraquat determina lesões hepáticas graves, acompanhadas de uma acidose metabólica evolutiva. Observa-se degenerescência gorda dos hepatocitos da região periportal e necrose celular esporádica da região central dos lóbulos hepáticos^{1,2}. É possível que surjam colestase e inflamação portal, bem como edema e degenerescência ou necrose dos canais biliares tanto intra como extra-hepáticos, e da vesícula biliar^{1,2,5}. Após uma intoxicação grave, pode observar-se estase do canal pancreático e aumento da amilase sérica².

APARELHO CARDIOVASCULAR

Estão descritos alguns casos de miocardite tóxica pós ingestão de paraquat, acompanhados de choque e disritmias^{2,3,11}.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O paraquat atravessa a barreira hemato-encefálica, lesando principalmente os neurónios dopaminérgicos do núcleo estriado¹². A ingestão de doses muito elevadas de paraquat provoca quadros de ansiedade, convulsões, ataxia e diminuição do estado de vigília^{1,2}. Pode ocorrer uma leuco-encefalopatia hemorrágica que atinge a totalidade do sistema nervoso central, interessando quase exclusivamente a substância branca². Hemorragias e desmielinizações focais observam-se em diferentes estádios, bem como meningite hemorrágica².

SUPRARRENAIS

Uma necrose do córtex das suprarrenais pode contribuir para a morte em casos de intoxicação severa, estando a gravidade das lesões directamente relacionadas com a dose ingerida².

PLACENTA

O paraquat não só atravessa a placenta^{1,9}, como atinge a este nível concentrações 4 a 6 vezes superiores às presentes na mãe⁹. O feto parece tolerar bem a intoxicação pelo paraquat enquanto é dependente da circulação placentária^{2,9}, desde de que esta ocorra numa fase precoce da gestação. A intoxicação após as 30 semanas de gestação e o nascimento, situações em que o feto é exposto ao oxigénio, acompanham-se de rápidas manifestações de intoxicação pelo paraquat⁹. Foi sugerido que o pulmão está protegido da toxicidade até ao aparecimento dos pneumócitos tipo II, o que ocorre por volta das 28 a 32 semanas⁹. Apesar de se verificar um bom índice de Apgar à nascença, ocorre uma rápida falência multiorgânica após o parto. A intoxicação é quase sempre fatal para o feto⁹.

FACTORES DETERMINANTES DO PROGNÓSTICO

1. Via de intoxicação: a ingestão do produto é menos grave se for feita após uma refeição; a contaminação cutânea é perigosa; a inalação é geralmente benigna.
2. Dose: raramente é conhecida, mas é geralmente inferior a 6 g. Considera-se habitualmente como dose letal mínima cerca de 35 mg/Kg de peso corporal².
3. Intenção: os sobreviventes são muito mais frequentes quando a intoxicação é acidental.
4. Formulação ingerida: os sobreviventes ingerem habitualmente formas diluídas ou granulados².
5. Momento de instauração do tratamento: o

tratamento deve ser instaurado o mais precocemente possível; um atraso superior a 2 a 5 horas diminui as probabilidades de sobrevivência².

6. Diminuição da absorção intestinal: frequente em situações de vômitos, administração de substâncias eméticas, lavagens gástricas, administração de adsorventes ou diarreia forçada².

7. Concentração sanguínea de paraquat: níveis superiores a 2 mg/ml 4 horas após a ingestão, 1,6 mg/ml após 12 horas, 0,6 mg/ml após 16 horas ou 0,16 mg/ml após 24 horas são consideradas letais¹. O SIPP (Índice de Gravidade da Intoxicação pelo Paraquat) calcula-se multiplicando a concentração inicial de paraquat (mmol/l) pelo tempo que decorreu após a ingestão (em horas)¹.

8. Concentração urinária de paraquat: o restabelecimento é pouco provável em indivíduos que excretam mais de 1 mg de paraquat por hora, 8 horas ou mais após a ingestão².

9. Função renal: os doentes com alterações renais prévias têm habitualmente muito mau prognóstico².

10. Diurese forçada: não deve ser instituída quando há oligúria².

11. Técnicas depurativas: importante quando não é possível a diurese forçada².

TRATAMENTO

O tratamento da intoxicação pelo paraquat baseia-se essencialmente em três pontos: prevenção da absorção, rápida excreção do paraquat absorvido e modificação dos efeitos tecidulares do paraquat absorvido e não excretado.

PREVENÇÃO DA ABSORÇÃO

É, sem dúvida, a fase mais importante do tratamento. A absorção do paraquat é rápida, sendo o uso de adsorventes intestinais provavelmente ineficaz, segundo alguns autores¹³ após 6 horas de ingestão, embora outros estudos mostrem que o tratamento poderá ser eficaz quando iniciado para além das 6 horas⁷.

Os mais usualmente utilizados são o carvão activado, a terra de Fuller e o sulfato de magnésio. Há vários estudos realizados no sentido de comparar a eficácia adsorvente dos vários compostos, estudos estes que não mostraram diferenças significativas entre a utilização dos 3 compostos isoladamente, parecendo haver, no entanto, um aumento significativo da sobrevivência (de 65-70% para 94%)¹⁴ com a utilização concomitante do carvão activado e do citrato de magnésio¹. O carvão activado tem a vantagem de ter um menor risco de induzir fibrose pulmonar quando acidentalmente aspirado¹. Assim sendo, sugerem-se como medidas imediatas, a entubação nasogástrica com lavagem

gástrica abundante (3 a 5 L)^{1,5} se não se verificar a existência de lesões cáusticas graves do tubo digestivo, seguida de administração de carvão activado (1g/kg) ou terra de Fuller (300g de solução a 30%) e sulfato de magnésio (250mg/kg), que devem ser removidos ao fim de 20 a 30 minutos. Estas medidas devem ser repetidas de 3 em 3 ou 4 em 4 horas até às 48 horas.

RÁPIDA EXCREÇÃO DO PARAQUAT ABSORVIDO

Embora habitualmente recomendada, o valor clínico da eliminação activa no tratamento da intoxicação por paraquat é ainda discutível, qualquer que seja a técnica utilizada (hemodiálise, hemoperfusão, plasmáfereze ou diurese forçada)⁵.

A **diurese forçada**, pela sua simplicidade e possibilidade de instituição imediata, é importante para a depuração máxima do paraquat nas primeiras 24 horas, altura em que ainda não existe IRA e a clearance do tóxico atinge os 200 ml/min³. Deve ser mantida uma diurese de pelo menos 200 ml/h, com balanço hídrico nulo ou positivo, usando para tal doses de furosemido endovenoso com uma frequência que pode atingir intervalos curtos de 2 em 2 horas, de forma a obter a diurese pretendida³. Quando está mantida a função renal, a eliminação do paraquat pelo rim é 3 a 10 vezes superior à eficácia da hemoperfusão¹.

A **hemodiálise** é comprovadamente eficaz quando as concentrações séricas do paraquat são elevadas, nas primeiras 24 horas após a ingestão e quando a clearance se situa acima dos 70 ml/min³. Em presença de doses baixas do tóxico, a hemoperfusão é 5 a 7 vezes mais eficaz que a hemodiálise^{1,15}. O paraquat não preenche os requisitos do tóxico adequadamente dialisável: 1) tem um elevado volume de distribuição, com maior distribuição no volume intracelular, 2) elevado peso molecular, e 3) não ligado às proteínas.

A **hemoperfusão** é um método capaz de extrair do sangue a maioria das substâncias tóxicas, excepção feita aos metais pesados e ao monóxido de carbono. Nesta técnica é utilizado um filtro de carbono ou de poliestireno (resina), que substitui o habitual filtro de hemodiálise, e pelo qual passa o tóxico que vai ser adsorvido. As complicações desta técnica incluem a hemorragia (devida à utilização necessária de heparina), hipotensão (que implica habitualmente reposição com soros), diminuição da hemoglobina e plaquetas na ausência de hemorragia e diminuição do cálcio sérico. A sua eficácia é limitada quando o tóxico é armazenado fora do compartimento extracelular pela sua elevada lipossolubilidade e/ou elevada capacidade de fixação aos tecidos, como é o caso do paraquat. Está indicada apenas quando há insuficiência renal e deve ser

levada a cabo muito precocemente (durante as primeiras 4 horas)¹. A sua realização mantida e prolongada parece permitir uma redução das reservas tecidulares de paraquat^{9,10}, o que pode ser estimado através da biópsia do músculo de forma mais correcta do que através dos níveis sanguíneos¹.

A **plasmáfereze** é usada no tratamento da intoxicação pelo paraquat apenas esporadicamente, sendo a sua capacidade depurativa semelhante à da hemoperfusão³. No entanto, não apresenta alguns dos inconvenientes da hemoperfusão, como sejam a perda de células sanguíneas, a necessidade de anticoagulação e a inutilização do filtro adsorvente pela formação de trombos. Poderá ter, eventualmente, como vantagem o facto de fornecer potencial anti-oxidante renovado no plasma fresco de substituição infundido³.

MODIFICAÇÃO DOS EFEITOS TECIDULARES DO PARAQUAT NÃO EXCRETADO

O paraquat produz radicais livres de oxigénio lesivos para as células, e pensa-se que provoque também peroxidação lipídica das membranas celulares. É a este nível que se tem tentado actuar, de forma a impedir ou minimizar a lesão celular. Para tal utilizam-se fármacos anti-oxidantes, como a desferroxamina, a N-acetilcisteína, a vitamina E (α -tocoferol) ou o ácido ascórbico. A utilização da superóxido dismutase, uma enzima que cataliza as dismutações do radical livre de superóxido em formas menos tóxicas, parece ter também algum interesse^{11,16,17}. Quanto à utilização da corticoterapia e terapêutica imunossupressora, é ainda discutível a sua eficácia, havendo estudos que não mostram qualquer benefício^{3,11}, enquanto outros concluem que o seu uso é útil^{1,18}, sobretudo se utilizados em conjunto.

A **desferroxamina**, agente quelante do ferro e anti-oxidante, parece reduzir a lesão pulmonar induzida pelo paraquat^{1,5}, sendo habitualmente usado na dose de 100 mg/kg em infusão contínua durante 24 horas.

A **N-acetilcisteína** é um reagente sulfidrílico que permite a reposição das reservas de glutatião, impedindo assim a peroxidação lipídica, uma vez que esta se dá quando há depleção de glutatião⁵. Segundo alguns estudos, apenas a toxicidade hepática parece beneficiar com a administração de N-acetilcisteína¹. A dose de 400 mg/kg/dia em infusão contínua durante 48h é a habitualmente utilizada.

A **vitamina E** é usada menos frequentemente, havendo estudos que demonstram que a sua utilização não altera nem a mortalidade aguda (7 dias) nem reduz as alterações fisiopatológicas pulmonares a longo prazo, não havendo por isso qualquer benefício na sua administração^{3,19}.

O **ácido ascórbico** não apresenta qualquer benefício *in*

*vivo*¹.

No que respeita à **corticoterapia**, sabe-se que a metilprednisolona em altas doses interfere no metabolismo lipídico, bloqueando as fosfolipases da membrana celular, prevenindo assim a perioxidação lipídica³. Estudos recentes sugerem que a utilização de corticoterapia em altas doses pode ser eficaz quando se trata de intoxicações moderadas a graves, sendo capaz de reduzir significativamente a mortalidade²⁰. Aconselha-se a administração combinada de ciclofosfamida, 1g/dia durante 2 dias e de metilprednisolona, 1g/dia durante 3 dias.

A administração endovenosa de **anticorpos anti-paraquat** com o objectivo de sequestrar o tóxico no compartimento plasmático e prevenir a sua acumulação nos tecidos, reduz significativamente a quantidade de paraquat excretada na urina e aumenta significativamente a quantidade excretada na biliar e acumulada no fígado. Estudos realizados demonstraram que os anticorpos conseguem sequestrar o paraquat no plasma, mas não evitam a sua acumulação nos tecidos, não sendo portanto útil a sua utilização^{1,21}.

Em conclusão, tendo em conta tudo o que foi exposto, propõem-se o seguinte esquema terapêutico:

- Entubação nasogástrica, caso não existam lesões cáusticas no tubo digestivo;
 - Lavagem gástrica com 3 a 5 litros de soro fisiológico;
 - Administração de carvão activado (1 g/kg) ou terra de Fuller (300 g de solução a 30%) + sulfato de magnésio (250 mg/kg), com remoção ao fim de 20 a 30 min.
- Estas medidas devem ser repetidas de 3 em 3, ou de 4 em 4 horas, até às 48 horas.
- Furosemido EV de forma a conseguir uma diurese de cerca de 200 ml/h, mantendo um balanço hídrico positivo ou nulo (possíveis intervalos de 2 em 2 horas);
 - Hemoperfusão com filtro de carbono, com duração mínima de 8 horas e com mudança de filtro pelo menos uma vez durante a sessão; esta técnica deve ser repetida sempre que sejam detectados níveis séricos tóxicos de paraquat;
 - Desferroxamina, 100 mg/kg em infusão contínua durante 24 horas;
 - N-acetilcisteína, 400 mg/kg/dia em infusão contínua durante 48 horas, após a infusão de desferroxamina.
 - Metilprednisolona, 1 g/dia durante 3 dias;
 - Ciclofosfamida, 1 g/dia durante 2 dias.

CONCLUSÃO

O paraquat é um composto biperidínico quaternário largamente utilizado como herbicida de contacto e que, em alguns meios (sobretudo rurais), é usado como principal

forma de suicídio. É um composto hidro e lipossolúvel, excretado na sua maior parte pelas fezes e, numa menor percentagem, pelo rim. A sua acção altamente tóxica advém da sua capacidade de produção permanente de radicais livres de oxigénio, compostos muito lesivos para as células, e da perioxidação lipídica das membranas celulares.

Provoca intoxicação por via oral, transdérmica e inalatória, podendo afectar todos os órgãos, tendo especial aptência para o pulmão, fígado e rim. Em presença de altas doses a morte ocorre precocemente, habitualmente por edema e hemorragia pulmonar. Com ingestão de doses mais baixas as lesões pulmonares são mais progressivas, e consistem em alterações decorrentes da fibrose pulmonar. É nestes casos que surgem normalmente as alterações renais, por volta das 72 horas após a ingestão, e que se manifestam por IRA ou síndrome de Fanconi. A lesão hepática observa-se também com alguma frequência, manifestando-se por colestase.

O êxito do tratamento da intoxicação aguda pelo paraquat depende fundamentalmente das medidas iniciais, que constituem a pedra basilar de todas as medidas instituídas. O doente não deve receber oxigénio devendo, se não existirem contra-indicações para tal, ser entubado nasogastricamente e ser realizada lavagem gástrica, seguida da administração de carvão activado ou terra de Fuller e sulfato de magnésio. A diurese forçada deve também ser instituída de imediato, através da administração endovenosa de furosemido. **Estas medidas devem ser instituídas assim que o doente é assistido, quer pelo INEM quer a nível de um Hospital Distrital, não se aguardando pela chegada ao Hospital Central**, altura em que normalmente a eficácia destas medidas é já duvidosa devido ao tempo decorrido após a ingestão do tóxico. A eliminação activa, embora discutível, deve ser realizada, sendo para tal a hemoperfusão a técnica que está mais bem documentada e que apresenta melhores resultados práticos. Na tentativa de reduzir os efeitos nocivos do paraquat a nível tecidual, utilizam-se agentes anti-oxidantes como a desferroxamina e a N-acetilcisteína, comprovadamente eficazes no controle da lesão pulmonar. A vitamina E e o ácido ascórbico, embora sejam agentes anti-oxidantes, não parecem alterar significativamente o prognóstico tanto o curto como a longo prazo. A corticoterapia e a imunossupressão parecem, nos estudos mais recentes, ter um papel significativo na diminuição da mortalidade a curto e longo prazo, nas intoxicações moderadas a graves. O uso de anticorpos anti-paraquat é eficaz na manutenção do paraquat no plasma, mas não impede a fixação a nível tecidual, aumentando mesmo a fixação a nível hepático.

Embora os mecanismos fisiopatológicos da intoxicação

pelo paraquat sejam bem conhecidos e estejam bem documentados, o tratamento da ingestão de doses maciças através do recurso a todas as medidas referidas continua, contudo, a ser ineficaz.

BIBLIOGRAFIA

6. TEARE RD: Poisoning by paraquat. *Med S Law* 1976; 16 : 9.
11. FAIRSHTER RD: Wilson A. F. : Paraquat poisoning-manifestations and therapy. *Am J Med* 1975; 59 (6) : 751-3.
7. MOLCK AM, FRIIS C: The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits. *Toxicology* 1997; 26; 122 (1-2):123-32
13. DAVIES DS: Paraquat poisoning: the rationale for current treatment regimes. *Hum Toxicol* 1987; 6 (1):37-40
14. GAUDREAU P, FRIEDMAN PA, LOVEJOY FHJR: Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Ann Emerg Med* 1985; 14 (2): 123-5
5. LHEUREUX P, LEDUC D, VAUBINST R, ASKENASI R: Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995; 107 (1):285-9
15. 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
3. PONCE P, LOBOS A V, BORDALO J, MOREIRA J: Tratamento da intoxicação por paraquat. Plasmaferese vs hemodiálise. *Acta Med Port* 1986; 7 (5-6):193-6
16. WASSERMAN B, BLOCK ER: Prevention of acute paraquat toxicity in rats by superoxide dismutase. *Avat Space Environ Med* 1978; 49 (6): 805-9
17. VAZIRI ND, NESS RL, FAIRSHTER RD, SMITH WR, ROSEN SM: Nephrotoxicity of paraquat in man. *Arch Intern Med* 1979;139:172-4
18. ADDO E, POON-KING T: Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986; 17 : 1117-20
19. REDETZKI HM, WOOD CD, GRAFTON WD: Vitamin E and paraquat poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1980; 22 (6) : 395-7
21. NAGAO M, TAKATORI T, WU B, TERAZAWA K, GOTOUHA H, AKABANE H: Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1989; 8 (2): 121-3
20. 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): 659-60
1. HONORÉ P, HANTSON PH, FAUVILLE JPH, PEETERS A, MAHIEU P: Paraquat poisoning: *State of the Art*. *Acta Clinica Belgica* 1994; 49:5
2. Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques. Critères d'hygiène de l'environnement 39: Paraquat et diquat. Organisation mondiale de la santé, Genève,1986; 15-113
9. TSATSAKIS AM, PERAKIS K, KOUMANTAKIS E: Experience with Acute Paraquat Poisoning in Crete. *Vet Human Toxicol* 1996; 38 (2):
12. BROOKS AI, CHADWICK CA, GELBARD HÁ, CORY-SLECHTA DA, FEDEROFF HJ: Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999; 823(1-2):1-10
8. BAIRAKTARI E, KATOPODIS K, SIAMOPOULOS KC, TSOLAS O: Paraquat-induced renal injury studied by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine. *Clin Chem* 1998; 44(6 Pt 1):1256-61
4. WESSELING C, HOGSTEDT C, PICADO A, JOHANSSON L: Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases. *Am Journal Indust Med* 1997; 32:433-441
10. RIEGEL W: Use of continuous renal replacement therapy for detoxification?. *Intern Journ Artif Org* 1996; 19(2) : 111-112