

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho final do 6º ano médico, na área da Cirurgia Geral, com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo estudos do Mestrado Integrado em Medicina

INTOXICAÇÃO POR PARAQUATO: DESAFIO E ALCANCE DA ABORDAGEM TERPÊUTICA

ARTIGO DE REVISÃO

Autor:

Diogo Laertes Correia

Contactos:

Telemóvel: 913572007

Correio electrónico: peixe_shot@hotmail.com

Orientadores:

Professora Doutora Helena Teixeira

Professor Doutor Duarte Nuno Vieira

Março 2015

ÍNDICE

I. RESUMO	3
I. ABSTRACT	4
II. LISTA DE ABREVIATURAS	5
III. LISTA DE FIGURAS	5
IV. INTRODUÇÃO	6
V. OBJETIVO	8
VI. DESENVOLVIMENTO	9
A) ORIGEM / PERSPETIVA HISTÓRICA	9
B) CLASSIFICAÇÃO.....	9
C) CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	10
D) TOXICOCINÉTICA.....	10
Di) Absorção.....	11
Dii) Distribuição	12
Diii) Metabolismo	13
Div) Excreção.....	13
E) TOXICIDADE.....	14
Ei) Mecanismo de toxicidade.....	14
F) FISIOPATOLOGIA PULMONAR	17
G) ETIOLOGIA MÉDICO-LEGAL	19
Gi) Ocupacional.....	19
Gii) Suicida.....	20
Giii) Acidental.....	20

Giv) Homicida.....	20
H) CASUÍSTICA DE PORTUGAL.....	21
I) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	22
Ii) Efeitos locais	23
Iii) Intoxicação Sistémica.....	23
Iiiii) Paraquato e Parkinson	27
J) DIAGNÓSTICO.....	28
Ji) Diagnóstico Toxicológico	29
Jii) Diagnóstico pós-morte	30
K) PROGNÓSTICO	31
L) ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	34
Li) Terapêutica geral de suporte.....	34
Lii) Prevenção da absorção	35
Liii) Aumento da excreção	36
Liiii) Modificação dos efeitos tecidulares	38
Lvi) Protocolo terapêutico.....	43
VII. CONCLUSÃO	45
VIII. AGRADECIMENTOS.....	47
IX. BIBLIOGRAFIA	48

I. RESUMO

O paraquato (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) é um herbicida bipiridilo com elevada toxicidade para o ser humano, sendo responsável por um elevado número de fatalidades. Apesar de ter sido proibido em 2007 pela União Europeia, continuam a verificar-se casos de intoxicação por este composto em Portugal. A principal via de intoxicação é a via oral, sobretudo para fins suicidas. O seu mecanismo de toxicidade, apesar de não estar bem definido, relaciona-se com a produção de espécies reativas de oxigénio altamente lesivas para as células, com a peroxidação lipídica das membranas celulares e depleção de NADPH intracelular. Apesar de afectar todos os órgãos, tem especial apetência para os pulmões, onde provoca extensa fibrose e consequente falência respiratória. Nos últimos anos a exposição ao PQ tem também sido relacionada com a doença de Parkinson. O prognóstico das intoxicações é mau, sobretudo quando ingeridas doses elevadas de PQ, uma vez que a terapêutica disponível se apresenta pouco eficaz. De forma a contornar o desfecho fatal das intoxicações por PQ têm sido reunidos esforços na procura de um antídoto eficaz. Nos últimos anos têm surgido terapêuticas promissoras, sobretudo o acetilsalicilato de lisina, pró-fármaco do salicilato. Contudo, ainda há muito para ser esclarecido relativamente à sua eficácia em seres humanos continuando atualmente a certeza que, quando ingeridas doses elevadas de PQ, não há um tratamento eficaz.

Palavras-chave: Paraquato, Intoxicação, Toxicidade, Mecanismo de toxicidade, Manifestações clínicas, Tratamento

I. ABSTRACT

Paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium) is a bipyridylium herbicide, highly toxic to humans and responsible for a great number of fatalities. Although it was prohibited in 2007 by the European Union, cases of poisoning by this compound continue to be detected in Portugal. Paraquat poisoning is mainly associated to oral ingestion with suicidal purposes. The toxicity mechanism, despite not well defined, is linked to production of reactive oxygen species that damage cells through lipid peroxidation of membrane phospholipids and depletion of intracellular NADPH. It can virtually affect every organ but mainly damages the lungs, causing extensive fibrosis and consequent respiratory failure. In recent years, a link between exposure to paraquat and Parkinson's disease has been proposed and investigated. The prognosis of paraquat poisoning is poor, especially if high concentrations are ingested, since current therapeutic measures are of little usefulness. In order to achieve a more adequate control of paraquat poisoning, efforts have been made in search for an effective antidote. The past few years have been fruitful in terms of promising therapeutic approaches, with particular emphasis on lysine acetylsalicylate, a salicylate prodrug. However, much remains to be clarified as to its effectiveness in humans. To date, there is no definitive treatment available for poisoning by high doses of paraquat.

Key-words: Paraquat, Intoxication, Toxicity, Mechanism of toxicity, Clinical Features, Treatment

II. LISTA DE ABREVIATURAS

G-6-P, glucose-6-fosfato

GSH, glutathiona reduzida

GSHG, glutathiona oxidada

H₂O, água

H₂O₂, peróxido de hidrogénio

HO[•], radical hidroxilo

IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I

INMLCF, Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

NADP, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reduzido

OMS, Organização Mundial de Saúde

O₂, oxigénio

O₂^{•-}, superóxido

PQ ou PQ²⁺, paraquato

PQ^{•+}, radical monocatião de paraquato

SIPP, Índice de Gravidade da Intoxicação por Paraquato

III. LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do paraquato10

Figura 2 – Oxidação-redução do paraquato15

Figura 3 – Potencial mecanismo de toxicidade do paraquato17

Figura 4 – Coloração azul-esverdeada dos órgãos de cadáver intoxicado por paraquato31

IV. INTRODUÇÃO

Os pesticidas constituem um grupo de tóxicos largamente utilizados em todo o mundo, sendo inegável que do seu uso adequado advêm elevados benefícios para o ser humano, pois representam um precioso auxiliar, tanto na melhoria da produção agro-pecuária como em saúde pública e no controlo sanitário de algumas doenças transmissíveis de tipo endémico, ao permitirem a erradicação de algumas pestes.(1)

Contudo, os pesticidas são responsáveis por inúmeras intoxicações em todo o mundo, estando estes efeitos perniciosos ligados principalmente a casos suicidas, em que a ingestão destes produtos continua a ser o meio de eleição para este fim, ou casos acidentais, estes últimos ligados sobretudo a manipulação inadequada, quer por falta de informação sobre as propriedades químico-toxicológicas, quer por falta de treino ou de equipamento técnico por parte dos utilizadores, e a negligência quando deixados ao alcance das crianças.(1)

A Organização Mundial de Saúde (OMS), bem como inúmeros países, têm procurado elaborar esquemas que permitam uma melhor utilização dos pesticidas de forma a minimizar os riscos tanto para os operadores como para a Natureza,(1) no entanto, o número de casos de intoxicações relacionadas com os pesticidas continua elevado.

Existem vários tipos de pesticidas e conseqüentemente várias formas de os classificar e agrupar. O modo mais simples de o fazer é dividi-los de acordo com a sua utilização agrícola em: insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, larvicidas, moluscocidas, pediculicidas, rodenticidas, escabicidas, repelentes, reguladores de crescimento, desfoliantes, exsecantes, etc..(2)

Apesar dos insecticidas organofosforados constituírem, ainda, a classe mais importante detectada nas intoxicações forenses, representando 63% dos casos positivos, os herbicidas são já uma segunda preocupação, com 33% dos resultados positivos. Dentro destes, o paraquato (PQ) é um dos responsáveis pela maioria das intoxicações mortais,

sendo, na zona centro do país, um dos pesticidas responsáveis pelo maior número de intoxicações agudas.(3)

O PQ (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) é um herbicida de contacto que foi largamente utilizado na agricultura devido às suas óptimas propriedades fitotóxicas, bem como ao seu baixo preço e ausência de efeito poluente para os solos. Encontrava-se disponível em forma de solução aquosa a 20% sendo o seu nome comercial mais conhecido GRAMOXONE®.(4)

O PQ, tal como outros herbicidas do mesmo grupo, apresenta elevada toxicidade. Esta toxicidade resulta da sua elevada capacidade de reagir com o oxigénio que, através de reações de oxidação-redução, leva à produção de radicais livres altamente lesivos para as células.(4,5) A sua toxicidade atinge vários órgãos, mas o principal dano ocorre a nível pulmonar, culminando em falência respiratória e morte.(6). Existem relatos de intoxicação por diversas vias, no entanto, na maioria dos casos esta é resultante da ingestão de PQ.(7)

Estudos demonstraram que indivíduos intoxicados por PQ apresentaram uma taxa de mortalidade compreendida entre 63% e 70%(5) e um curto período de sobrevivência, ambos dependentes da dose ingerida e absorvida, da eventualidade de aparecer insuficiência renal aguda e da instituição de tratamento eficaz.(8)

No que diz respeito ao tratamento, têm sido propostos vários protocolos ao longo dos anos, no entanto, a sua eficácia é muito discutível.

Este panorama levou a que vários países, incluindo toda a União Europeia,(8) suspendessem ou restringissem severamente o uso de PQ, além de terem adotado medidas, tais como a diminuição da sua concentração, bem como a adição de substâncias odoríferas, corantes e com propriedades eméticas nas preparações comerciais.(9) Porém, o herbicida continua a contribuir para o aumento dos índices de mortalidade mundiais, uma vez que em muitos países o seu uso indiscriminado permanece(9) e, em países onde foi proibido, verifica-se comercialização e uso de forma clandestina.

V. OBJETIVO

O principal objetivo deste trabalho é proceder a uma revisão bibliográfica, de forma a abordar os conhecimentos atuais sobre os mecanismos de toxicidade e os efeitos deletérios provocados pela exposição ao PQ, assim como as principais vias de exposição a este composto e etiologias médico-legais das intoxicações por ele provocadas, tentando encontrar a melhor abordagem terapêutica em caso de intoxicação.

Pretende-se ainda abordar, de forma breve, a casuística do nosso país, bem como os controlos normativos instituídos de forma a minimizar os riscos de intoxicação no nosso país.

VI. DESENVOLVIMENTO

A) ORIGEM / PERSPETIVA HISTÓRICA

O PQ não existe em estado natural, tendo sido sintetizado pela primeira vez, em 1882, por Weidel & Russo.(9)

As propriedades redox do PQ foram descobertas em 1933 por Michaelis and Hill,(10) enquanto as suas propriedades como herbicida foram descobertas apenas em 1955.(4)

Em 1962 foi iniciada a comercialização do PQ pela *Imperial Chemical Industries (ICI, agora designada de Syngenta)*.(10) Apesar de terem sido utilizadas várias formulações comerciais para o PQ, a primeira a ser aprovada com uso agrícola, e pela qual foi globalmente conhecido, foi o Gramoxone®.(4)

B) CLASSIFICAÇÃO

O PQ pertence à classe dos herbicidas bipiridilos, sendo quimicamente um composto de amónio quaternário (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) usado sob a forma de sal, como cloreto ou brometo. (11).

O PQ é um herbicida exclusivamente de contacto, não selectivo, de ação rápida e não residual,(11,12) extremamente eficaz em gramíneas e dicotiledóneas.(4) Funciona como desfolhante, dessecante e como herbicida regulador do crescimento da planta. (10)

Trata-se de um herbicida não residual, uma vez que o PQ depositado à superfície das plantas sofre uma rápida degradação fotoquímica, dando origem a compostos com menor toxicidade que o produto inicial(13) e, quando atinge o solo, é rapidamente e ativamente adsorvido pelos minerais argilosos presentes na maioria dos solos envolventes. Desta forma, quando utilizado em condições que respeitem as normas de segurança, não provoca efeitos adversos sobre o ambiente e vida animal.(12)

O método mais comum para a síntese de PQ é pelo acoplamento de piridina, na presença de sódio e amônia anidra, sofrendo depois quaternização do 4,4'-bipiridil com cloreto de metilo (CH_3Cl).⁽¹⁰⁾

C) CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

É um sólido incolor, cristalino e higroscópico cuja fórmula molecular é $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2]^{+2}$, com peso molecular de 186, 25. Não é volátil, explosivo ou inflamável em solução aquosa e as suas soluções concentradas corroem metais. É estável em solução ácida ou neutra, mas hidrolisa-se facilmente em meio alcalino. Em solução aquosa tem facilidade em oxidar-se e reduzir-se. É solúvel em água, possui baixa solubilidade em álcoois e é insolúvel em solventes orgânicos não polares. Sofre degradação fotoquímica pela radiação ultravioleta. É inativado por agentes ativos aniônicos de superfície e por barro inerte.^(10,11,14)

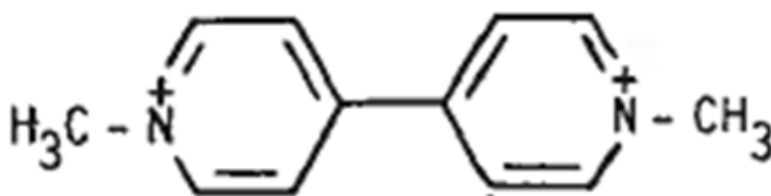


Figura 1 – Estrutura química do PQ.

D) TOXICOCINÉTICA

Embora existam relatos de intoxicações por diversas vias, as intoxicações resultantes da ingestão de PQ, acidentais ou suicidas, são as mais importantes do ponto de vista toxicológico.⁽⁹⁾

Di) Absorção

O PQ apresenta baixa absorção gastrointestinal, sendo que da quantidade total de PQ ingerido menos de 10% é absorvido. (11,15,16) No entanto, após ingestão, a sua absorção pelo tracto gastrointestinal dá-se rapidamente, verificando-se um pico sérico médio 2 horas após a ingestão (podendo variar entre os 30 minutos e as 4 horas), decaindo muito rapidamente, uma vez que, numa primeira fase, a semi-vida de eliminação ronda as cinco horas.(15) Após esta fase, podem observar-se concentrações plasmáticas de PQ pouco letais (2mg/l após 4 horas da ingestão; 0,16mg/l após 16 horas da ingestão e 0,1mg/l depois de 24 horas da ingestão).(16) A ingestão recente de alimentos diminui a absorção gastrointestinal de PQ.(10)

A absorção por via dérmica é muito reduzida, uma vez que as soluções de PQ não são lipossolúveis. No entanto, a permeabilidade da pele às soluções de PQ pode estar aumentada quando esta apresenta soluções de continuidade, por exemplo feridas, úlceras, queimaduras, ou processos inflamatórios, possibilitando, desta forma, absorção sistémica e consequente intoxicação. Apesar de pouco absorvido por esta via, o PQ provoca lesões dérmicas e oculares quando em contacto com estes tecidos, devido ao seu forte poder cáustico e irritante. (11)

A inalação de PQ em meio agrícola não permite uma absorção capaz de causar toxicidade sistémica, devido não só ao elevado tamanho das gotículas de aerossol que alcançam as vias respiratórias (> 5µm), mas também devido às baixas concentrações de produto utilizadas e às reduzidas pressões de vapor do produto.(17)

Apesar de não existir notificação de casos fatais por inalação de PQ, o contacto deste herbicida com esta via pode provocar lesões no sistema respiratório, devido às suas propriedades cáusticas e irritantes.(10)

Estão ainda notificadas intoxicações sistêmicas por PQ a partir de outras vias de contacto, tal como a via vaginal com tampão embebido em solução de PQ,(18) a absorção subcutânea,(19) injeção intramuscular(20,21) e endovenosa.(7,22,23)

Dii) Distribuição

Depois de absorvido, o PQ distribui-se por todos os órgãos e tecidos, apresentando um tempo de distribuição de cerca de cinco horas. Uma vez que apresenta pouca afinidade para as proteínas plasmáticas, o seu volume de distribuição é elevado (cerca de 1,2 a 1,6 L/kg de peso).(15) A concentração de PQ atingida em cada tecido relaciona-se com a vascularização deste e com a concentração do herbicida no plasma, sendo no pulmão e no rim que atinge concentrações mais elevadas. Contudo, é no pulmão que o PQ exerce maior toxicidade uma vez que, através de um mecanismo de transporte ativo mediado por um sistema de captação de poliaminas endógenas (espermina, putrescina e cadaverina), pode atingir concentrações celulares cerca de 6 a 10 vezes superior à concentração do plasma.(10) Este sistema de captação de poliaminas endógenas serve de veículo do PQ para o interior dos pneumócitos tipo I e tipo II, devido à sua semelhança estrutural com as poliaminas endógenas.(24) No entanto, o PQ apresenta menos afinidade para os transportadores que as poliaminas,(24) sendo necessário um limiar de concentração plasmática de PQ para ocorrer a captação pulmonar ativa.(10)

O pico máximo de concentração deste tóxico no pulmão é alcançado entre as 5 e 7 horas, caso a função renal esteja normal. Na presença de insuficiência renal, o pico de concentração pulmonar não é obtido por 15-20 horas, podendo atingir valores muito superiores. No entanto, com o tempo, verifica-se que a concentração de PQ no pulmão se torna inferior à concentração de PQ no músculo, convertendo-se este último no reservatório mais importante.(10)

O rim, sendo o órgão de eleição para a eliminação do PQ, apresentará também uma maior concentração deste em comparação com o plasma.(11)

Diii) Metabolismo

O PQ não sofre processo de biotransformação(11) ou, se ocorre, é mínimo, sendo atribuído ao metabolismo de microorganismos presentes no intestino.(25)

Div) Excreção

A via renal é a via de excreção preferencial do PQ, sendo uma pequena fração excretada por via biliar.(8,10)

A eliminação do PQ por via renal ocorre através de filtração glomerular e secreção tubular ativa, apresentando uma taxa de eliminação superior à taxa de filtração glomerular (pode exceder os 200 ml/min).(11) Desta forma, mais de 90% do composto é eliminado em 12-24 horas após a ingestão, se a função renal permanecer inalterada. No entanto, a excreção prolonga-se por várias semanas, uma vez que após a fixação nos tecidos há uma difusão lenta de PQ destes para a corrente sanguínea.(15)

Por não ocorrer reabsorção tubular, o túbulo renal torna-se um tecido alvo.(11) Se a dose ingerida for tóxica a nível renal, verificar-se-á uma diminuição da função renal, pelo que irá diminuir a excreção de PQ, levando a uma exacerbação da toxicidade sistémica deste.(10)

A excreção por via biliar parece dever-se à forte presença da glicoproteína-P, que está envolvida no transporte de PQ, na membrana canalicular dos hepatócitos.(8)

E) TOXICIDADE

O PQ, bem como outros herbicidas do mesmo grupo (ex. Diquato, Marfanquato, Cloromequato, Mepiquato), apresenta elevada toxicidade quando inadvertidamente utilizado, conduzindo a inúmeros casos de intoxicação, na maioria mortais. No entanto, a OMS classifica-o como moderadamente tóxico.(26)

As vias de exposição relatadas são várias mas é a ingestão a forma de intoxicação mais preocupante, uma vez que é a via de exposição mais comum e causa graves problemas a nível sistémico.(9)

O PQ apresenta uma dose letal de 25 a 50 mg/kg de peso corporal, o que corresponde a 10-20 ml de solução de PQ a 20%.(14) No entanto, quanto maior for o número de comorbilidades prévias, menor é a capacidade de resposta do doente aos efeitos tóxicos do PQ nos vários órgãos e, conseqüentemente, maior será a probabilidade de a intoxicação ser fatal com doses inferiores às letais.(27) A dose fatal mais baixa registada é de 17 mg/kg. Contudo, doses mais baixas podem ser fatais, especialmente em crianças.(28)

A extensão do envenenamento depende, também, dos níveis de exposição a este composto, sendo que para doses baixas os sintomas são unicamente a nível local e o recobro é normalmente rápido, enquanto que para doses mais elevadas ocorre toxicidade a nível sistémico, mais pronunciada no pulmão, que na maior parte dos casos evolui para morte.(14)

Ei) Mecanismo de toxicidade

O PQ exerce a sua toxicidade depois de absorvido e distribuído pelos tecidos.

Apesar de não estar totalmente esclarecida, a maioria dos autores sugere que a toxicidade do PQ resulta da sua enorme capacidade de reagir com o oxigénio, levando à formação de radicais livres, entre eles o superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e

radical hidroxilo (HO^\bullet), altamente lesivos para as células, através de múltiplas reações de oxidação-redução designadas por ciclo redox do PQ.(10,29,30)

Inicialmente, o PQ reage com o NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reduzido), sofrendo uma redução por ação da NADPH-citocromo p450 redutase, formando-se $\text{PQ}^{\bullet+}$ (radical paraquato).(9) Esta redução pode ainda acontecer pela ação de outros sistemas enzimáticos, nomeadamente Xantina oxidase, NADH-ubiquinona oxidoreductase (complexo I) e óxido nítrico sintetase.(10) Na presença de oxigénio, o $\text{PQ}^{\bullet+}$ é rapidamente reoxidado (voltando à forma original), formando-se $\text{O}_2^{\bullet-}$ (Figura 2). Desta forma, o NADPH funciona como substância dadora de electrões e o oxigénio como substância aceitadora de electrões. Assim, desde que haja um suprimento suficiente de NADPH e oxigénio, podem ocorrer sucessivos ciclos de oxidação-redução do herbicida.(9) A presença de $\text{O}_2^{\bullet-}$ leva à produção de outras espécies reativas de oxigénio, principalmente H_2O_2 (pela ação da enzima superóxido dismutase) e HO^\bullet (por reações de Haber-Weiss e Fenton), este último com maior efeito deletério para a célula.(30) Este mecanismo de ação é também responsável pelas propriedades fitotóxicas do PQ.(10)

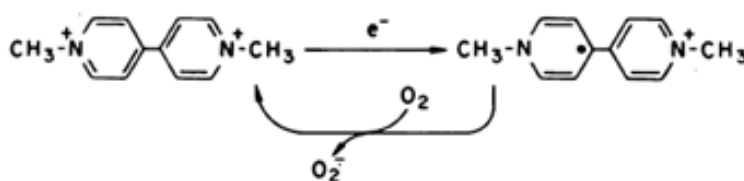


Figura 2 – Oxidação-redução do PQ.(30)

Este ciclo redox com consequente formação de espécies reativas de oxigénio tem consequências graves para a célula. Apesar de não estarem completamente compreendidos, vários mecanismos têm sido propostos para explicar o dano celular, sendo possível que todos eles, independentemente, contribuam para esse dano (Figura 3).

Vários autores apontam que o principal processo fisiopatológico das intoxicações por PQ reside na capacidade que os radicais livres têm para reagir com os ácidos gordos poliinsaturados, extraíndo-lhes átomos de hidrogénio, causando peroxidação lipídica. Este processo tem como consequência a redução da integridade funcional da membrana celular, e possivelmente mitocondrial, e total destruição celular.(31) A iniciação deste processo tem sido atribuída ao HO[•].(30) No entanto, a importância primordial deste mecanismo não é universalmente aceite.

Mas, as consequências do ciclo redox do PQ não estão apenas relacionadas com a produção de espécies reativas de oxigénio. Outro mecanismo de toxicidade que tem sido proposto é a depleção intracelular de NADPH. O défice intracelular de NADPH impede o normal funcionamento do metabolismo celular, incluindo a síntese de lípidos e a redução da glutathiona.(30) A glutathiona reduzida, regenerada a partir da glutathiona oxidada por ação da glutathiona redutase (enzima dependente de NADPH), constitui uma importante defesa contra o stress oxidativo. Assim, o seu défice agrava ainda mais a toxicidade induzida pelo PQ.(10) Há evidências que a atividade da via das pentoses de fosfato, principal fonte de NADPH na célula, está aumentada na tentativa de compensar o défice deste composto.(30) Contudo, esta estimulação da via das pentoses de fosfato apenas aumenta a quantidade de NADPH disponível para que o ciclo redox do PQ tenha continuidade.(10)

As espécies reativas de oxigénio são também capazes de danificar hidratos de carbono, proteínas e DNA.(30)

Em suma, o mecanismo primário de toxicidade do PQ baseia-se num ciclo de oxidações e reduções que o composto é susceptível de sofrer, alterando o balanço entre a produção de radicais livres e a sua dissipação através dos sistemas celulares de defesa, possibilitando que espécies reativas de oxigénio ataquem biomoléculas, desencadeando dano tecidual.(9)

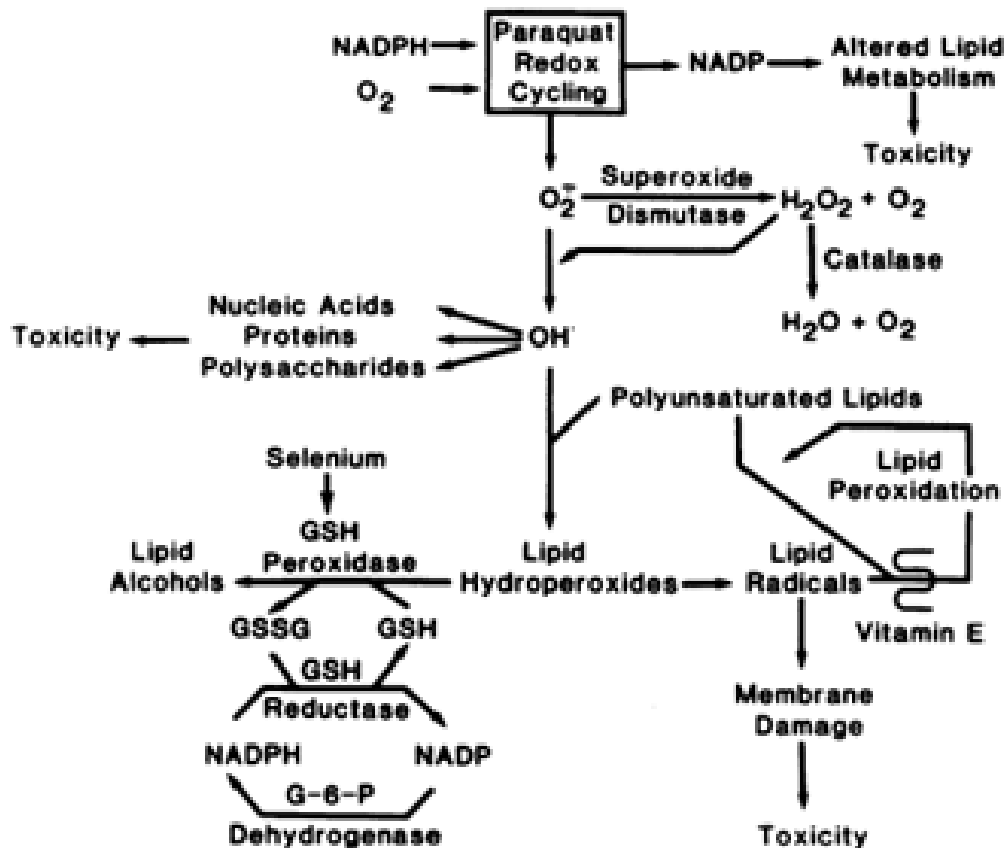


Figura 3 – Potencial mecanismo de toxicidade do PQ.(30)

F) FISIOPATOLOGIA PULMONAR

É no pulmão que o PQ exerce maior toxicidade, uma vez que pode atingir concentrações celulares muito superiores à concentração no plasma. A toxicidade do PQ a nível pulmonar dá-se em duas fases distintas, que coincidem com os estadios clínicos precoce e tardio. A fase precoce coincide com dano agudo, não só no pulmão como em vários órgãos, nomeadamente fígado, rim e coração, podendo o doente morrer devido a falência multiorgânica. Os doentes que resistem a esta primeira fase ficam sujeitos a uma fase tardia caracterizada quase exclusivamente por dano pulmonar, em que se desenvolve uma fibrose pulmonar extensa, resultando em dispneia, cianose e eventualmente morte por insuficiência respiratória. Assim, a fase mais precoce é designada por *destrutiva* e a fase tardia é designada por *proliferativa*.(10) Especificando:

Fase destrutiva: Os primeiros efeitos tóxicos para o pulmão ocorrem 1 a 3 dias após a administração, estando este tempo condicionado quer pela dose quer pela via de administração do herbicida. As primeiras alterações observadas são ao nível dos pneumócitos tipo 1, caracterizadas pelas alterações a nível mitocondrial (aumento do número e do tamanho), sugestivas de aumento da atividade metabólica, seguida de degeneração celular, edema citoplasmático com extravasamento de citoplasma para o espaço alveolar e progressiva ruptura celular. A lesão precoce dos pneumócitos tipo 1 pode ser explicada pelo facto de estes ocuparem uma grande área da superfície epitelial alveolar. Uma vez que a sua principal função é fazer as trocas gasosas alvéolo-capilares, o PQ compromete a função pulmonar desde o início dos seus efeitos tóxicos. De seguida verificam-se alterações degenerativas dos corpos lamelares e aumento do volume das mitocôndrias nos pneumócitos tipo II e, por fim, destruição destas células. Esta destruição celular é responsável pelo défice de surfactante pulmonar. Este é um agente tensioativo que tem como função diminuir a tensão superficial dos alvéolos, impedindo o colapso alveolar no final da expiração. Logo, ao haver depleção dos níveis de surfactante, facilmente se percebe que a tensão superficial aumenta, podendo levar a um colapso alveolar, estando mais uma vez dificultado o processo respiratório. Durante esta fase existe ainda resposta inflamatória que envolve um rápido influxo de células inflamatórias, principalmente leucócitos pleomorfonucleares, macrófagos e eosinófilos, para o interstício e espaço alveolar. Esta resposta inflamatória permanece durante a fase proliferativa.(10)

Fase proliferativa: Esta fase ocorre alguns dias após a intoxicação e envolve o desenvolvimento de extensa fibrose no pulmão, o que provavelmente traduz um mecanismo de reparação compensatória para as células epiteliais alveolares danificadas, à semelhança do que acontece após uma alveolite devida a outra substância tóxica que não PQ. Os espaços alveolares são invadidos por fibroblastos imaturos, os quais sofrem proliferação e diferenciação rápida, originando fibrose pulmonar intersticial e intra-alveolar difusa, com

consequente colapso alveolar, uma vez que o parênquima pulmonar acaba por desaparecer. Esta alteração da normal arquitectura alveolar vai interferir nas trocas gasosas e consequentemente condicionar dispneia e hipóxia grave, resultando na maioria dos casos em morte (entre 4 dias e várias semanas).(10) No entanto, no caso da intoxicação por PQ, o desenvolvimento de fibrose pulmonar pode ser independente do dano alveolar, podendo o PQ por si só iniciar o afluxo de fibroblastos imaturos.(32) Apesar de alguns avanços na compreensão da natureza da fibrose pulmonar induzida por PQ, os mecanismos subjacentes a este processo são ainda imperceptíveis.(10)

G) ETIOLOGIA MÉDICO-LEGAL

Gi) Ocupacional

A maioria das intoxicações ocupacionais ocorrem nos países em desenvolvimento, onde as condições de trabalho são deficientes, a manutenção do equipamento é inadequada, a formação dos trabalhadores é baixa e o controlo da utilização do PQ é extremamente difícil.(26)

A principal via de exposição ocupacional é através da pele.(26) Embora a absorção através da pele intacta seja baixa, esta é consideravelmente mais elevada quando a pele está danificada, incluindo a pele que, inicialmente intacta, sofreu irritação pelo PQ.(9)

A exposição ocorre principalmente através de contacto com pequenas gotículas que são projectadas aquando da preparação e transporte da solução de PQ (que não são imediatamente lavadas como é recomendado pelo fabricante) ou através de um pulverizador mal acondicionado que verte solução para as costas do utilizador, o que proporciona contacto prolongado da pele com roupa ensopada em solução.(26)

Gii) Suicida

A etiologia suicida é de longe a maior causa de intoxicação por PQ não ocupacional.(26) Apresentando uma taxa de mortalidade de 60-70%, o PQ é um dos pesticidas que mais frequentemente leva à morte quando utilizado para fins suicidas.(33)

A intoxicação pode ocorrer por:

- Ingestão(34–36), sendo a via mais comum e mais preocupante de intoxicação, já que a inalação e o contacto através da pele e olhos podem não ser capazes de provocar efeitos sistémicos. No entanto, quando em contacto com qualquer parte do corpo, o PQ irá lesar a zona exposta, ainda que possa não ser grave.
- Via intramuscular(21), subcutânea(19) e endovenosa.(7,22,23)
- Via vaginal com tampão embebido em solução de PQ.(18)

Giii) Acidental

Os primeiros casos mortais devidos a intoxicação aguda pelo PQ ocorreram em 1964 e foram de etiologia acidental.(37)

As intoxicações de etiologia acidental devem-se sobretudo ao armazenamento das soluções de PQ em garrafas inapropriadas e mal rotuladas, permitindo que sejam confundidas com uma bebida, e ao acesso facilitado que as crianças têm a este produto.(11)

A forma mais comum deste tipo de intoxicação é a ingestão.(26)

Giv) Homicida

A etiologia homicida pode ocorrer, uma vez que o PQ em solução é transparente e inodoro. Em alguns países foram adotadas medidas para contornar estas características, nomeadamente a adição de substâncias odoríferas e corantes nas preparações comerciais,(9)

que podem servir de alerta para uma possível tentativa de homicídio por ingestão. Chandrasiri relatou um caso de intoxicação homicida por injeção intramuscular de PQ.(20)

No entanto, nem sempre é fácil fazer a distinção entre uma etiologia acidental, suicida e homicida no que diz respeito não só ao PQ, mas à grande maioria dos grupos toxicológicos, pelo que todas as informações circunstanciais são cruciais para o total esclarecimento médico-legal.

H) CASUÍSTICA DE PORTUGAL

Foram precisos poucos anos após a introdução do PQ no mercado para se perceber que o uso indevido deste pode causar graves danos na saúde humana. Na verdade, o PQ é extremamente tóxico para o ser humano, apresentando um índice de mortalidade elevado. Em algumas partes do globo, sobretudo nos países em desenvolvimento, nomeadamente Malásia, Tailândia, Paquistão, Sri Lanka e Costa Rica, assim como no Japão e na China, o PQ é responsável por um elevado número de fatalidades.(38–40) Devido a esta elevada toxicidade, a sua comercialização já foi banida ou restringida em diversos países e foram adotadas medidas para prevenção de intoxicações por este herbicida, como por exemplo a diminuição da sua concentração e adição de substâncias odoríferas, corantes e eméticas às preparações comerciais. Porém, em muitos países, o uso indiscriminado do herbicida ainda permanece, aumentando os índices de mortalidade mundiais.(9)

No nosso país também se verificaram e documentaram intoxicações por PQ ao longo dos anos. Entre 1980 e 1986 estão documentados 126 casos por intoxicação mortal de PQ,(41) e de 1988 a 1998 registaram-se também 75 casos fatais (Tavares e col., 2002) por este herbicida.(42) Num estudo casuístico, realizado entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2002, estimou-se que 20 a 30% de todas as análises forenses a pesticidas realizadas pós-morte resultaram de intoxicação por PQ, sendo na zona centro do país, um dos pesticidas responsáveis pelo maior número de intoxicações agudas.(3) Posteriormente, num estudo

realizado entre os anos de 2004 e 2006, o PQ foi responsável por 10, 14 e 16 mortes nos anos de 2004, 2005 e 2006, respectivamente.(43)

Por não cumprir as normas de saúde, o PQ foi proibido em Portugal pela União Europeia no dia 11 de Julho de 2007, tendo sido concedido o prazo de esgotamento e utilização de produtos fitofarmacêuticos contendo PQ até 31 de Dezembro de 2008. Apesar da proibição da sua comercialização, continuaram a verificar-se casos de intoxicação por PQ. Mesmo sendo escassos os dados relativos ao impacto do PQ em Portugal, encontram-se documentados casos de intoxicação por este herbicida após a suspensão da sua comercialização.(8,44) Durante 2008, em Portugal, o PQ ainda representava 10% da totalidade de casos fatais por intoxicação por pesticidas.(8)

De acordo com informação fornecida pela Delegação do Centro do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF), verifica-se que 7 anos após a proibição do PQ continuam a aparecer vários casos de intoxicação por este herbicida e, de acordo com informação fornecida pela Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária, acredita-se que estes casos serão devidos a restos de produtos armazenados antes da proibição, assim como venda clandestina dos mesmos.

I) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O PQ afecta todos os tecidos do organismo humano. Pode provocar efeitos locais e sistémicos, sendo que os primeiros são dependentes da concentração da solução, enquanto os últimos são dependentes da dose. Os efeitos locais atribuídos ao PQ podem ser graves, no entanto, são os seus efeitos sistémicos que mais preocupam, sobretudo a nível do sistema respiratório, uma vez que são potencialmente letais.(10) Segundo Wesseling *e col.*, o PQ pode causar intoxicação letal por ingestão de pequenas quantidades e por absorção dérmica.(28) Estão ainda notificadas intoxicações letais a partir de outras vias de contacto,

tal como a via vaginal com tampão embebido em solução de PQ,(18) a absorção subcutânea,(19) injeção intramuscular(20,21) e endovenosa.(7,22,23)

Ii) Efeitos locais

O PQ exibe toxicidade local uma vez que apresenta propriedades cáusticas, provocando lesão directa quando em contacto com os tecidos. Assim, de acordo com o local atingido, podem observar-se as seguintes lesões: irritação e ulceração da pele, lábios e mucosa nasal, bem como lesões ungueais; irritação conjuntival e queratite com opacificação da córnea; irritação, edema e hemorragia das vias aéreas superiores; faringite, esofagite e gastrite com dor/ardor retroesternal, edema, exsudação, descamação e ulceração das mucosas, bem como náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia.(10,11)

Iii) Intoxicação Sistémica

A maioria das intoxicações agudas por PQ devem-se à ingestão de soluções do herbicida. O quadro clínico da intoxicação depende da quantidade de solução ingerida, sendo possível distinguir três apresentações diferentes:(10,45)

Assintomática ou toxicidade leve. Este tipo de apresentação clínica verifica-se quando a quantidade de PQ ingerido é inferior a 20 mg/kg. Caso existam sintomas gastro-intestinais, estes são geralmente benignos, tais como náuseas, irritação e diarreia. Lesões renais e hepáticas são mínimas ou mesmo ausentes. Pode notar-se uma diminuição aguda da capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono, mas é raro desenvolver-se fibrose pulmonar evidente, quer clinica quer radiologicamente. Nestes casos é esperada uma recuperação completa sem sequelas.(45)

Toxicidade moderada a grave. Este tipo de apresentação clínica verifica-se quando são ingeridas quantidades de PQ compreendidas entre 20-30 e 40-50 mg/kg. Esta dose produz uma doença mais indolente e os doentes estão mais propensos a morrer devido a fibrose pulmonar que se instala dias a algumas semanas após a ingestão de PQ. O quadro clínico desenvolve-se em três fases:(10,11,45)

1ª fase. Nesta fase são evidentes as propriedades cáusticas do PQ. Após a ingestão, ocorre inflamação e ulceração das mucosas da boca, faringe, esófago, estômago e intestino. As ulcerações esofágicas e gástricas são normalmente superficiais, embora existam casos de perfuração e hemorragia gastrointestinal maciça. Estas manifestações não são necessariamente imediatas, podendo aparecer 24 horas após a ingestão. Náuseas, vômitos, dor epigástrica e dor retroesternal são outros sintomas frequentes.(10,11,45)

2ª fase. Esta fase inicia-se entre o segundo e o quinto dia após ingestão de PQ, desenvolvendo-se insuficiência renal aguda e necrose hepatocelular. A lesão renal observada é uma necrose tubular aguda de predomínio proximal,(46) devida não só à toxicidade renal directa exibida pelo PQ, mas também à hipovolémia causada por perdas gastrointestinais, nomeadamente hemorragias, e défice de ingestão oral de fluidos.(10) Esta lesão tende a ser reversível, verificando-se recuperação completa sem sequelas.(46) No entanto, a lesão renal prejudica a principal via de excreção de PQ, possibilitando um contacto mais prolongado do organismo com elevadas concentrações desse composto, o que contribui de forma significativa para a mortalidade da intoxicação.(5) No fígado observa-se degenerescência gorda dos hepatócitos da região periportal e necrose celular esporádica da região central dos lóbulos hepáticos. Pode ocorrer colestase, inflamação portal, edema e necrose ou degenerescência dos canais biliares intra e extra-hepáticos e da vesícula biliar.(4,9) A toxicidade hepática é revelada pela elevação das enzimas hepáticas, marcadores de colestase e bilirrubina no plasma, com consequente aparecimento de icterícia, e alterações histopatológicas no fígado observadas em exame pós-morte.(10) Pode ainda ocorrer estase

do canal pancreático com elevação da amilase sérica, lesões a nível do miocárdio, supra-renais e Sistema Nervoso Central.(45)

3ª fase. Observa-se fibrose pulmonar de agravamento progressivo, que se inicia num período que pode ir de alguns dias a algumas semanas.(4)

Esta fibrose pulmonar evidencia-se, clinicamente, por um quadro de falência respiratória com tosse, taquipneia, dispneia progressiva, hipoxémia e cianose periférica, que pode culminar em morte. A ventilação artificial, quer espontânea quer assistida, não é capaz de reverter a hipoxémia e atrasar o desfecho fatal.(4,9)

Através de um exame radiográfico do tórax (radiografia ou tomografia computadorizada de alta resolução) podem observar-se hipotransparências coalescentes (padrão em vidro despolido) em ambos os campos pulmonares, o que reflecte edema alveolar e infiltração de células inflamatórias, e mais tarde fibrose pulmonar.(4,45)

As manifestações clínicas, bem como alterações nas provas de função respiratória, antecedem as alterações imagiológicas, sendo que estas últimas nem sempre são coincidentes com a gravidade do quadro clínico.(10)

As alterações pulmonares radiológicas e funcionais observadas após intoxicação por PQ podem reverter após tratamento. No entanto a maioria dos doentes que apresentam alterações radiológicas desenvolve lesão pulmonar progressiva e fatal, sendo a fibrose responsável pelo mau prognóstico das intoxicações agudas por PQ.(10)

Toxicidade severa Este tipo de apresentação clínica verifica-se quando são ingeridas quantidades de PQ superiores a 40-50 mg/kg. Neste caso, a toxicidade apresenta-se de forma fulminante, provocando a morte em poucas horas devido a falência multissistémica, incluindo síndrome de dificuldade respiratória aguda, edema cerebral e insuficiência renal, cardíaca, adrenal, pancreática e hepática.(11,45) O doente pode mesmo falecer antes de se desenvolver qualquer alteração apreciável no exame radiológico do tórax.(10)

De facto é a ingestão de PQ a responsável pela maioria dos casos graves de intoxicação. No entanto, apesar de incomuns, estão documentados vários casos de intoxicação sistémica após exposição cutânea ao PQ. Athanaselis *e col.* relataram a intoxicação sistémica por via cutânea de um operador de pulverização com 64 anos de idade, em que a formulação de PQ verteu pelas suas costas durante várias horas, causando irritação da pele. Dois dias depois, o operador recorreu a um médico, que aconselhou o internamento. O doente rejeitou este conselho, no entanto foi internado no hospital três dias mais tarde e morreu, 12h após a admissão, devido a choque tóxico e insuficiência renal e respiratória. Na autópsia, os achados foram típicos de intoxicação por PQ.(47)

Garnier *e col.* descreveram dois casos de exposição percutânea: No primeiro caso, um homem de 36 anos de idade que aplicou um concentrado de PQ a 20% por todo o corpo para curar a sarna; inicialmente desenvolveu extenso eritema cutâneo seguido de formação de bolhas e dois dias depois foi internado no hospital; seguiu-se insuficiência renal e dispneia, que apareceu uma semana após a admissão, acabando por morrer ao 26º dia após a exposição. No segundo caso, a intoxicação deveu-se à aplicação de PQ na barba e couro cabeludo para exterminar piolhos, acabando o doente por morrer.(48)

Em todos os casos estavam presentes lesões cutâneas causadas anteriormente ou causados pela própria ação do PQ por contacto prolongado com a pele.

A concentração mais baixa conhecida de PQ que levou à intoxicação fatal por via cutânea é de 5 g/l.(10) (tese de doutoramento-tudo de lesões cutâneas)

Analiticamente observa-se aumento das transaminases, bilirrubina e amílase séricas, devido às lesões do fígado, pâncreas e das vias biliares. Em consequência das lesões nos túbulos contornados proximais e da redução do volume plasmático, quer pela diurese quer pela deslocação de fluidos para o lúmen intestinal, pode verificar-se hiperazotémia, hiponatrémia, hipocaliémia, proteinúria, hematuria, piúria, oligúria/anúria, glicosúria, e

diminuição da eliminação do PQ por via renal. Em caso de falência cardíaca progressiva com necrose tecidual há aumento da creatina cinase.(9)

iii) Paraquato e Parkinson

Os pesticidas podem ser responsáveis por inúmeros efeitos deletérios sobre a saúde humana a curto ou longo prazo. Mesmo não sendo coerente, têm surgido várias evidências epidemiológicas que ligam a exposição crônica a baixas doses de pesticidas a doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson.(49)

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa progressiva, crônica, de causa multifatorial, caracterizada pela diminuição dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta, e influenciada pela idade, fatores genéticos e ambientais. O papel da predisposição genética na doença de Parkinson tem sido exaustivamente estudado, enquanto a procura de fatores ambientais com influência nesta doença apenas ultimamente tem tido progressos. Nos últimos anos, a investigação sobre a toxicidade do PQ sugeriu que este herbicida pode ser um fator ambiental que contribui para esta doença neurodegenerativa, uma vez que a incidência e o desenvolvimento da doença e a extensão da exposição ao PQ estão fortemente correlacionados.(50,51) Hertzman *e col.* mostrou associação da exposição ocupacional ao PQ com Parkinsonismos, em 57 casos na Colômbia Britânica.(52) Liou *e col.*, num estudo realizado com 120 pacientes em Taiwan, onde o PQ é utilizado para pulverizar os campos de arroz, também mostrou uma forte associação entre a exposição ao PQ e o risco de doença de Parkinson, estando o risco aumentado mais do que seis vezes em pacientes que estiveram expostos durante mais de 20 anos.(53) Além disso, o PQ quando sistematicamente administrado em animais induz alterações comportamentais e bioquímicas que são compatíveis com sintomas de Doença de Parkinson, como rigidez, acinesia, tremor e diminuição da concentração de dopamina.(51)

Embora o mecanismo bioquímico pelo qual a exposição ao PQ provoca neurodegeneração na doença de Parkinson não seja ainda completamente compreendido, a peroxidação lipídica induzida pelo herbicida e consequente morte celular de neurónios dopaminérgicos pode ser responsável pelo aparecimento da síndrome parkinsoniana, indicando assim que este herbicida pode induzir doença de Parkinson ou influencia o seu curso natural.(51)

Apesar dos resultados sugestivos obtidos nas várias investigações clínicas e experimentais, é necessária informação mais detalhada sobre a associação entre a exposição ao PQ e o risco para doença de Parkinson.(51)

J) DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de intoxicação por pesticidas é frequentemente realizado com base em provas circunstanciais, nomeadamente história de ingestão (informação colhida junto de familiares, observadores ou até do próprio doente), provas de ingestão (carta de suicídio, embalagem vazia, resíduos, cheiro, vestígios do herbicida nas mãos, boca, roupas, etc.) e sinais clínicos. No entanto, nem sempre é fácil chegar ao diagnóstico, uma vez que podemos não ter certeza se houve realmente exposição ao tóxico, se o pesticida encontrado junto do doente foi ou não o tóxico ingerido e ainda porque o paciente pode não apresentar sinais e sintomas característicos da exposição.(54) Nestes casos são necessárias provas laboratoriais que confirmem o diagnóstico, de forma a proceder ao correto tratamento das pessoas intoxicadas.

No que toca a intoxicações por PQ, o diagnóstico clínico baseia-se no quadro clínico referido anteriormente. No entanto, este é insuficiente, uma vez que a intoxicação por PQ cursa com uma clínica inespecífica, sobreponível a outras condições patológicas.

Ji) Diagnóstico Toxicológico

O diagnóstico toxicológico pode ser efetuado através de várias provas laboratoriais qualitativas/semiquantitativas ou quantitativas. O PQ pode ser detetado ou quantificado em diversos fluidos biológicos e tecidos, nomeadamente plasma, urina, aspirado gástrico e produtos de diálise, e também em materiais suspeitos de ser a fonte de exposição ou ingestão de PQ.(10)

Uma das análises mais utilizada, sendo esta realizada assim que se suspeita de uma intoxicação pelo PQ, é o teste colorimétrico com ditionito de sódio a 1%, em que este composto é adicionado a uma amostra de urina alcalinizada que muda de cor para azul na presença de uma concentração de PQ superior a 0,5 µg/ml. Avaliação visual da intensidade da cor pode ser relacionada a uma escala semi-quantitativa, em que quanto mais escura for a cor azul maior será a concentração de PQ na amostra. Trata-se de um teste útil, uma vez que é rápido e específico, no entanto é pouco sensível, pois não deteta níveis de PQ inferiores a 0,5 µg/ml nem permite fazer o seu doseamento. A urina deve ser testada durante 24 horas após a ingestão. Porém, um resultado negativo deve ser interpretado com cautela, pois se o teste for realizado numa fase precoce pode subestimar a quantidade de PQ absorvido, e caso se instale insuficiência renal aguda a excreção de PQ na urina vai estar diminuída.(27,55) Quando obtido um resultado positivo, deve proceder-se à quantificação de PQ no plasma, através de espectrofotometria.(10)

A quantificação da paraquatémia é o exame de eleição para confirmar o diagnóstico e avaliar a resposta à terapêutica, uma vez que existem vários estudos em que se verificou a morte de pacientes intoxicados por PQ cuja paraquatúria foi indetetável. É também um fator de prognóstico mais fiável.(55) Os valores de paraquatémia devem ser obtidos antes de ser instituído qualquer tratamento que possa reduzir os seus valores.(10)

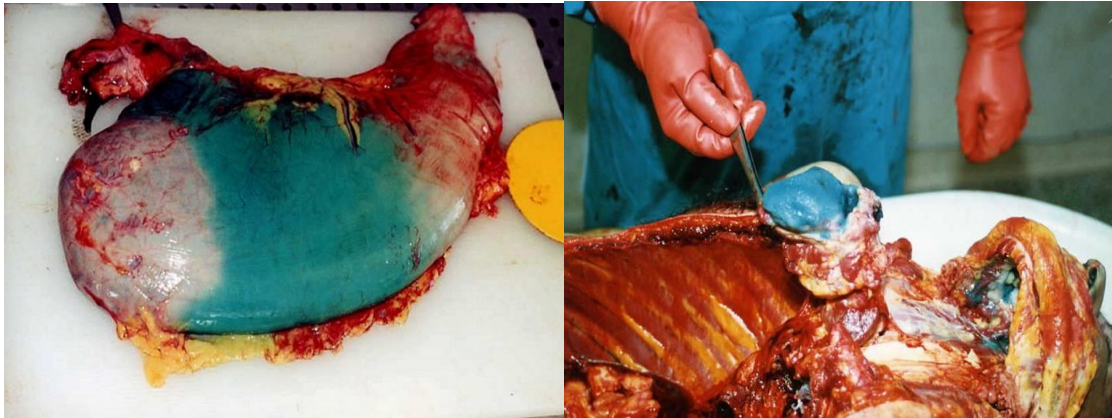
Apesar da importância da paraquatémia, verifica-se que a grande maioria dos hospitais em Portugal não tem acesso a este resultado em tempo útil, continuando a utilizar o teste semiquantitativo na urina, apesar do número elevado de falsos resultados indetetáveis.(27,55)

Jii) Diagnóstico pós-morte

No cadáver são normalmente evidentes lesões ulceradas a nível dos lábios, língua, orofaringe, esófago, estômago e traqueia, resultantes do efeito cáustico do PQ. No estômago encontra-se um líquido azul-esverdeado característico da intoxicação por Gramoxone[®], que é a formulação mais comumente utilizada.(8,11)

Os pulmões, rins e fígado são órgãos que frequentemente se encontram afetados. A nível pulmonar são evidentes os sinais de fibrose, com proliferação de fibroblastos, espessamento das paredes alveolares e colapso alveolar, e aumento de peso devido ao edema e congestão vascular. A nível renal pode observar-se edema, congestão vascular, hemorragia intersticial e necrose dos túbulos contornados proximais. A nível hepático observa-se necrose centro-lobular e lesões das vias biliares intra e extra-hepáticas com consequente colestase.(8)

Em casos com um desfecho fatal rápido, pode observar-se uma coloração azul-esverdeada das vísceras em geral (Figuras 4).(8)



Figuras 4 – Coloração azul-esverdeada dos órgãos de cadáver intoxicado por PQ.

(Fotos cedidas pela Delegação Centro do INMLCF, I.P.).

K) PROGNÓSTICO

Nas intoxicações por PQ é possível prever a gravidade e o prognóstico dos doentes, utilizando a informação clínica e testes laboratoriais. O sucesso desta previsão pode evitar tratamentos agressivos e inadequados nos doentes com baixa esperança de sobrevivência e naqueles cuja intoxicação foi mínima.(10)

Os principais fatores determinantes do prognóstico são a formulação envolvida, a quantidade ingerida, o tempo decorrido desde a ingestão, a presença ou ausência de alimentos no intestino, a ocorrência ou não de vômito espontâneo, o tratamento já administrado, especialmente as medidas de descontaminação, a paraquatúria e a paraquatémia. Intoxicações por tentativas de suicídio são geralmente mais graves que as intoxicações acidentais. A ingestão recente de alimentos retarda e reduz a absorção do PQ, podendo melhorar o prognóstico.(4,10) A visualização endoscópica de ulcerações significativas no esófago ou no estômago durante as primeiras 24 horas após a exposição indica um prognóstico mau. A instalação de insuficiência renal é indicativa de pior prognóstico.(10)

A paraquatémia parece ser o fator de prognóstico mais fidedigno, uma vez que a gravidade da intoxicação depende da quantidade de PQ disponível a nível sistémico. O

prognóstico de um doente que ingeriu PQ pode ser razoavelmente bem determinado relacionando a concentração plasmática de PQ com o tempo decorrido após a ingestão.(10) Ao longo dos anos, vários autores foram propondo diferentes formas de fazer esta relação.

Inicialmente foi Proudfoot *e col.* que apresentaram um nomograma com base na relação das concentrações plasmáticas de PQ e o tempo após ingestão, de 79 indivíduos intoxicados, de forma a estabelecer o prognóstico da intoxicação. Quando os valores se localizavam acima da curva, a morte ocorria mesmo com tratamento. Se os valores se localizavam abaixo da curva, os doentes normalmente sobreviviam. Assim, se os valores fossem superiores a 2 mg/l, 0,6 mg/l, 0,3 mg/l, 0,16 mg/l ou 0,1 mg/l às 4 horas, 6 horas, 10 horas, 16 horas e 24 horas após a ingestão, respectivamente, não se verificava sobrevivência dos doentes.(56)

Mais tarde, Hart *e col.* desenvolveram um nomograma que mostrava a relação entre a concentração de PQ no plasma e o tempo decorrido após a ingestão, com a probabilidade percentual (10%, 20%, 30%, 50%, 70% e 90%) de sobrevivência dos doentes. Uma concentração plasmática de 1 µg/ml decorridas 4 horas após a ingestão representaria 50% de probabilidade de sobrevivência, correspondendo esta linha à proposta anteriormente por Proudfoot.(57)

Vários autores confirmaram a eficiência desta linha preditiva na previsão do prognóstico dos indivíduos intoxicados.(58,59)

Schermann *e col.*(58) alargaram esta curva preditiva de 28 horas para 7 dias após a ingestão e demonstraram que os doentes com concentrações plasmáticas de PQ iguais ou superiores a 10 µg/ml nas primeiras 8 horas morriam, geralmente em 24 horas, por choque cardiogénico, e os que tinham concentrações inferiores, mas acima da linha preditiva, faleciam mais tardiamente, após as 24 horas, com fibrose pulmonar e insuficiência respiratória.(10)

Em 1988, Sawada e colaboradores apresentaram o SIPP (Índice de Gravidade da Intoxicação por Paraquato). Este índice calcula-se multiplicando a concentração inicial de PQ no soro, em $\mu\text{g/ml}$, pelo tempo decorrido, em horas, após a ingestão até ser iniciado o tratamento. Quando o valor obtido é inferior a 10, os doentes podem sobreviver. Com valores acima de 10 os doentes não sobrevivem, no entanto, quando o valor é inferior a 50 a morte é tardia e devida a insuficiência respiratória, enquanto valores acima de 50 determinam morte precoce devida a insuficiência circulatória.(60) Contudo, Suzuki *e col.* compararam o SIPP com a linha de Proudfoot, tendo concluído que esta última é mais precisa que o SIPP na previsão do prognóstico quando os doentes são internados nas primeiras 24 horas após ingestão.(59)

Posteriormente, Huang *e col.* averiguaram que o APACHE II é uma ferramenta simples, reprodutível e prática para avaliar a gravidade da intoxicação por PQ. Estes autores apuraram que um valor de APACHE II superior a 13 prevê mortalidade intra-hospitalar, com sensibilidade de 67% e especificidade de 94%.(61)

Apesar de a paraquatemia ser o fator de prognóstico mais eficiente, o seu doseamento não está disponível na maioria dos hospitais. Nestes casos, os testes semi-quantitativos na urina podem contribuir para uma rápida previsão do prognóstico, uma vez que estão quase sempre disponíveis. Schermann *e col.* mediram a paraquatúria em 53 doentes e compararam os valores obtidos com o resultado dos testes semiquantitativos na urina. Estes autores apuraram que todos os doentes com paraquatúrias inferiores a 1 mg/l 24 horas após a intoxicação, correspondente a um resultado incolor ou azul-claro no teste colorimétrico, sobreviveram, e os doentes com paraquatúrias superiores a esse valor, correspondente a um resultado azul-escuro no teste colorimétrico, tinham uma elevada probabilidade de morrer.(58)

Há ainda estudos que consideram algumas provas analíticas, acessíveis na maioria dos Serviços de Urgência Hospitalares, determinantes no prognóstico. Nos doentes com pior

prognóstico verificou-se leucocitose mais marcada, bem como níveis plasmáticos de glicose, hemoglobina, creatinina, azoto ureico, enzimas hepáticas, bilirrubinas e amilase mais elevados.(10)

L) ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da intoxicação por PQ assenta em três objetivos: prevenir ou diminuir a absorção do PQ; promover a rápida excreção do PQ absorvido; modificar os efeitos tecidulares do PQ. A terapêutica de suporte também assume um papel relevante.(10) Contudo, uma vez que a prevenção da absorção e a terapêutica geral de suporte estão relativamente bem estabelecidas, os esforços desenvolvidos mais atualmente assentam sobretudo na modificação dos efeitos tecidulares e na aceleração da excreção do PQ absorvido.

Li) Terapêutica geral de suporte

Dada a gravidade da situação clínica, é necessária monitorização permanente destes doentes, pelo que devem ser vigiados em Unidades de Cuidados Intensivos ou Intermédios, onde existam recursos materiais e humanos adequados.(27)

Uma vez que os doentes se apresentam normalmente desidratados devido à perda de fluidos pelo trato gastrointestinal, é relevante proceder à administração de fluidos, quer orais quer endovenosos, para correção dos desequilíbrios hidroeletrólíticos e manutenção da perfusão renal.(10) Na presença de erosões orofaríngeas e/ou esofágicas, a hidratação deve ser garantida por via endovenosa e o doente deve permanecer em dieta zero.(27)

O alívio da dor e da ansiedade é muito importante.(10)

A administração de oxigénio deve ser evitada, já que um maior aporte de oxigénio favorece a formação de radicais livres, agravando a toxicidade induzida pelo PQ.(27) No

entanto, deve ser usado para alívio dos sintomas em casos de insuficiência respiratória grave.(4,5)

A administração de antibiótico é importante para prevenir as infecções oportunistas.(55)

O transplante pulmonar foi tentado mas sem sucesso, uma vez que o PQ libertado pelos músculos, que funcionam como reservatório deste, provoca novamente lesão pulmonar após o transplante.(10)

Devem ser instituídas apenas medidas de conforto quando os indivíduos intoxicados não respondem à terapêutica instituída, mantendo a degradação do seu estado geral, quando, segundo o nomograma de Hart, a probabilidade de sobrevivência é mínima, ou quando são idosos com múltiplas comorbidades, sem condições para ultrapassar estas terapêuticas agressivas.(27)

Lii) Prevenção da absorção

A prevenção da absorção assume-se como a fase mais importante no tratamento da intoxicação por PQ.(5)

No caso de contacto de PQ com a pele, o doente deve ser despido e lavado com água, de forma a prevenir lesões e absorção de PQ por via dérmica. Os olhos, quando entram em contacto com o PQ, devem ser irrigados com água ou soro por pelo menos 15 minutos.(10)

No caso de intoxicação por ingestão e caso não existam lesões cáusticas graves do tubo digestivo, deve colocar-se uma sonda naso-gástrica e proceder à lavagem gástrica com 3-5 litros de soro fisiológico, seguida de administração de carvão ativado ou terra de Fuller e sulfato de magnésio. Estes devem ser removidos passados 20-30 minutos e novamente administrados a cada 3 ou 4 horas, durante 48 horas.(4,5,10,27,55)

Apesar de os procedimentos executados de forma a evitar a absorção de PQ serem utilizados independentemente do intervalo de tempo decorrido entre o contacto com o

herbicida e o início do tratamento, teoricamente estes apenas têm elevada eficácia quando executados dentro de 1-2 horas após a intoxicação, uma vez que o pico de concentração de PQ acontece muito cedo.(10) No entanto, existem estudos que mostram que o tratamento pode ser eficaz quando iniciado para além das 6 horas após contacto com o PQ.(4)

Liii) Aumento da excreção

Com o objetivo de maximizar a eliminação de PQ podem adotar-se medidas tais como a diurese forçada, hemodiálise e hemocarboperfusão. Estas medidas vão não só eliminar o PQ da circulação mas também impedir a sua acumulação a nível dos tecidos, especialmente no tecido pulmonar. No entanto, o valor clínico da rápida excreção de PQ é discutível, qualquer que seja a técnica utilizada.(27)

A *diurese forçada* é uma técnica simples e de instituição imediata que permite a depuração máxima de PQ nas primeiras 24 horas, uma vez que a clearance do tóxico atinge os 200 ml/min. Durante a realização desta técnica, deve ser mantida uma diurese de pelo menos 200 ml/h, com balanço hídrico nulo ou positivo, utilizando doses elevadas de furosemida endovenosa. Quando a função renal está mantida, a eliminação de PQ pelo rim é 3 a 10 vezes superior à eficácia da hemocarboperfusão.(4,13) No entanto, com a nefrotoxicidade induzida pelo próprio PQ, a sua depuração diminui após o primeiro dia, ficando comprometida a eliminação do tóxico pelo rim. Além disso, deve ter-se em conta que a diurese forçada, tal como o próprio PQ, pode provocar edema pulmonar, aumentando a morbilidade dos doentes.(10)

Assim, devem ser considerados métodos de eliminação extracorpóreos. A escolha do método a utilizar tem sido alvo de discussão, no entanto, o mais importante é iniciar o tratamento precocemente, em algumas horas, sendo secundário a escolha do método.(31)

A *hemocarboperfusão* é uma técnica caracterizada pela passagem de sangue por um circuito extracorpóreo contendo um dispositivo com partículas adsorventes, geralmente de

carvão ativado.(5) Revela-se eficaz na remoção da maioria das substâncias tóxicas, exceto metais pesados e monóxido de carbono. A sua eficácia é limitada quando o tóxico é armazenado no compartimento intracelular, como é o caso do PQ.(4) Apesar da sua eficácia na intoxicação por PQ ser limitada e controversa, a maioria dos toxicologistas recomenda a utilização precoce desta técnica, de forma a baixar os níveis plasmáticos de PQ e limitar a sua absorção tecidual principalmente a nível pulmonar. Na verdade, a hemocarboperfusão é o único método que tem mostrado eficácia no aumento da eliminação extracorpórea de PQ, atingindo clearances deste tóxico de 170 ml/min.(5,10) São vários os estudos que revelam benefício na utilização de hemocarboperfusão nas primeiras 12 horas (preferencialmente 4 horas) após intoxicação nos doentes com probabilidade de sobrevivência entre 20 e 70% segundo o nomograma de Hart.(5,62,63) Num caso em que foi realizada hemocarboperfusão 4 dias após a ingestão de 2 g de PQ, verificou-se eficácia terapêutica, o que sugere que esta técnica deve ser aplicada mesmo que tardiamente.(64) Contudo, quando as doses de PQ são superiores às letais e o prognóstico é muito reservado, esta técnica apenas se mostra capaz de diminuir a gravidade da intoxicação e aumentar o tempo de sobrevivência, sendo inútil na redução da mortalidade.(27) Isto é demonstrado num estudo que incluiu 31 casos de intoxicação por PQ em Portugal, em que a hemocarboperfusão se mostrou ineficaz na redução da mortalidade, salientando-se que em todos os casos fatais, excetuando um, os valores séricos do tóxico estavam acima da faixa de indicação para a técnica segundo o nomograma de Hart.(5) Desta forma, é acentuada a importância da paraquatémia na determinação da probabilidade de sobrevivência. Uma vez que o PQ apresenta um grande volume de distribuição, sobretudo intracelular, é necessário realizar hemocarboperfusão de forma mantida e prolongada para diminuir as suas reservas tecidulares e impedir um novo aumento dos níveis plasmáticos de PQ. No entanto, esta técnica apresenta algumas complicações, nomeadamente hemorragias, hipotensão arterial, diminuição da hemoglobina, das plaquetas e da calcémia, e ainda algumas dificuldades logísticas, uma vez que requer

equipamento especializado nem sempre disponível.(4) Esta técnica terapêutica deve ser mantida enquanto for benéfica para o doente, devendo ser suspensa caso surjam efeitos secundários graves.(27)

A *hemodiálise* demonstra alguma eficácia durante as primeiras 24 horas após a ingestão, quando as concentrações plasmáticas de PQ são elevadas (cerca de 10 mg/l).(4,10) Porém, a sua eficácia na remoção do PQ diminui após o primeiro dia, à semelhança do que acontece com a diurese forçada, e quando a concentração plasmática de PQ é inferior a 1 mg/l.(5,10) Além disso, o PQ não é um tóxico adequadamente dialisável, uma vez que tem um grande volume de distribuição (sobretudo intracelular), elevado peso molecular e não se encontra ligado às proteínas.(4,9) A eficácia da hemodialise é inferior à da hemocarboperfusão, sendo esta última 5 a 7 vezes mais eficaz que a primeira na presença de doses baixas do herbicida.(4) Esta superioridade da hemocarboperfusão não deve excluir a aplicação da hemodiálise quando a primeira não está disponível. A hemodiálise deve ser considerada nos doentes que desenvolvem insuficiência renal aguda sintomática. No entanto, esses pacientes têm um prognóstico mau em termos de lesão pulmonar, por isso é improvável que a técnica altere o desfecho.(31)

Liv) Modificação dos efeitos tecidulares

Sem dúvida, o objetivo principal do tratamento das intoxicações por PQ é impedir ou minimizar as lesões tecidulares, principalmente a nível pulmonar. Para tal tem sido proposto o uso de vários fármacos, mas a sua eficácia é muito duvidosa, não existindo até ao momento um antídoto recomendado. A seguir são expostas algumas das substâncias que têm sido alvo de estudo nas intoxicações por PQ.

Antioxidantes

O PQ exerce o seu efeito tóxico por mecanismos de stress oxidativo. Nesse sentido, o uso de substâncias antioxidantes como terapêutica nos casos de intoxicação tem merecido alguma atenção.

A *superóxido dismutase*, sob condições normais, mantém controlada a quantidade de anião superóxido produzida pelo PQ.(10,65) No entanto, a eficácia da administração desta enzima enquanto medida terapêutica na intoxicação por PQ é controversa. Alguns estudos demonstraram a sua eficácia, enquanto outros demonstraram ausência de eficácia sobretudo atribuída à incapacidade desta proteína penetrar nas células alvo devido às suas propriedades físico-químicas, nomeadamente a sua carga e o seu elevado tamanho.(65) De forma a contornar este problema, Day e Crapo utilizaram um análogo da superóxido dismutase com menor peso molecular em modelos animais de intoxicação pelo PQ, averiguando redução da lesão pulmonar associada.(66)

A *desferroxamina*, um agente quelante do ferro e antioxidante, parece reduzir a lesão pulmonar induzida pelo PQ.(4) A eficácia deste agente na redução da mortalidade causada pelo PQ é explicada pelo facto de o ferro contribuir de forma importante para a geração de espécies reativas de oxigénio através da reação de Fenton, apresentando um efeito sinérgico com o PQ na produção de HO[•].(10)

A *N-Acetilcisteína* é um reagente sulfidrílico,(4) que apresenta potenciais efeitos benéficos na intoxicação por PQ através de diversos mecanismos, nomeadamente eliminação de espécies reativas de oxigénio, aumento da glutatona e redução da inflamação, peroxidação lipídica e apoptose.(31) Clinicamente, existem relatos de casos em que se verificou sucesso terapêutico utilizando N-acetilcisteína no tratamento.(63,67) Apesar dos potenciais efeitos benéficos na intoxicação por PQ, este composto foi alvo de pouco estudo em humanos.(31)

A *vitamina E* e a *vitamina C* não têm demonstrado eficácia na intoxicação por PQ apesar do seu potencial antioxidante.(65)

Existem estudos que têm demonstrado que antioxidantes como a melatonina e os inibidores da xantina oxidase, bem como alguns nutrientes, podem reduzir a toxicidade do PQ.(10,65,68)

Imunossupressão

A insuficiência respiratória por fibrose pulmonar constitui a principal causa de morte nas intoxicações por PQ. Esta fibrose é devida a uma resposta inflamatória à lesão pulmonar provocada pelo PQ, sendo a imunossupressão amplamente utilizada de forma a interferir com este processo.(31)

A terapêutica combinada de glucocorticóides e ciclofosfamida parece desempenhar um papel importante no aumento da sobrevivência nas intoxicações por PQ. O esquema terapêutico mais amplamente estudado inclui ciclofosfamida, metilprednisolona e dexametasona,(31) assentando o mecanismo terapêutico na ação anti-inflamatória dos glucocorticóides e na ação imunossupressora da ciclofosfamida.(69)

A terapêutica com pulsos de glucocorticóides exibe potente ação anti-inflamatória, podendo atenuar a inflamação grave provocada pela intoxicação com PQ. Este efeito parece ser potenciado quando se associa a ciclofosfamida. Esta última é um imunomodulador de largo espectro que reduz todos os componentes da resposta imune celular e humoral e ainda provoca leucopenia, reduzindo as alterações inflamatórias pulmonares na intoxicação por PQ.(27) Em 2008, Afzali, num estudo realizado em 45 doentes, demonstrou que o tratamento com pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona poderá ser eficaz na prevenção de insuficiência respiratória e redução da mortalidade em pacientes com intoxicação por PQ moderada a grave.(70)

Em 1999, Lin *e col.*, num ensaio clínico que incluiu 50 doentes, também demonstraram eficácia deste tratamento em casos de intoxicação por PQ moderada a grave, mas não em intoxicações fulminantes.(71) Posteriormente, em 2006, num outro estudo, verificaram eficácia da terapêutica com pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona associada a administração contínua de dexametasona na redução da mortalidade dos doentes intoxicados com probabilidade de morte entre os 50% e os 90% segundo o nomograma de Hart.(72)

A utilização dos dois glucocorticóides deve-se ao facto de o uso de pulsos de dexametasona se associar a toxicidade. Desta forma, opta-se pelo uso prolongado de dexametasona após pulso de metilprednisolona, porque é mais potente que a mesma dose de metilprednisolona e é mais barato.(27) A dexametasona em altas doses possui ainda um efeito terapêutico adicional, demonstrado por Dinis-Oliveira *e col.*, num estudo realizado em ratos. Esta induz a síntese de novo de glicoproteína-P de membrana, aumentando o efluxo de PQ a partir do pulmão, conferindo protecção contra a toxicidade pulmonar do herbicida. No entanto, devido à alta dose de dexametasona necessária, deve ser avaliada a segurança desta intervenção terapêutica antes de ser realizada em humanos.(73)

Apesar de alguma controvérsia relativamente ao benefício da imunossupressão, os dados mais recentes apontam para um benefício desta terapêutica em casos de intoxicação moderada a grave, sobretudo quando instituída precocemente.(67,69,74) Um relato de caso, em que foi instituída com sucesso esta terapêutica 14 dias após a intoxicação por PQ, sugere que este tratamento deve ser levado a cabo mesmo quando tardio.(75)

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA)

A angiotensina II é um peptídeo formado a partir da ação da enzima de conversão da angiotensina sobre a angiotensina I. São-lhe atribuídas numerosas funções fisiológicas conhecidas, não só no controlo da pressão arterial mas também no que concerne à

proliferação de fibroblastos e síntese de colagénio.(10) Existem estudos em que IECA, como o lisinopril, captopril e enalapril, são utilizados com eficácia na prevenção da toxicidade do PQ em modelos animais. Os IECA, ao reduzirem os níveis de angiotensina II, diminuem os efeitos pró-fibróticos deste peptídeo e consequentemente a acumulação de colagénio no tecido pulmonar.(76,77) Contudo, são necessários estudos em humanos que avaliem o benefício da terapêutica com recurso a estas substâncias.

Ao longo dos anos têm sido propostas novas formas de tratamento de acordo com os mecanismos de toxicidade do PQ. No entanto, a sua eficácia continua por comprovar. Alguns destes tratamentos promissores são:

Ventilação mecânica com óxido nítrico

Segundo alguns relatos de casos clínicos, a inalação contínua de óxido nítrico de longa duração desempenha um papel no sucesso terapêutico da intoxicação por PQ.(78,79)

Efetivamente, a inalação de óxido nítrico reduz a sua produção endógena e inibe a produção de agentes causadores de lesão pulmonar, inferindo-se, assim, que a lesão pulmonar desencadeada pelo PQ possa ser atenuada pela inalação de óxido nítrico. Cho *e col.*, num estudo projectado para avaliar os efeitos da inalação de óxido nítrico nas lesões pulmonares induzidas por PQ em ratos, verificaram que a inalação de óxido nítrico contribuiu para aumentar a taxa de sobrevivência bem como para atenuar a peroxidação lipídica e a fibrose pulmonar.(80)

Salicilato de sódio

O salicilato de sódio tem-se demonstrado um antídoto promissor no tratamento de intoxicações por PQ numa série de estudos realizados por Dinis-Oliveira *e col.*. Este apresenta um mecanismo de protecção multifatorial contra a toxicidade do PQ, devido à sua

capacidade de modular as vias de sinalização pró-inflamatórias, prevenir o stress oxidativo e quelar PQ.(81–83) No entanto, um dos problemas que se levantou foi a inexistência de uma formulação farmacêutica disponível para administração parentérica deste fármaco em humanos. Em resposta, os autores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a viabilidade do acetilsalicilato de lisina, um pró-fármaco do salicilato acessível para administrações parentéricas em grande parte dos hospitais. Estes concluíram que o acetilsalicilato de lisina deve ser utilizado como um antídoto eficaz no tratamento das intoxicações por PQ. Contudo, são necessários ensaios clínicos para avaliar esta terapêutica em humanos.(84)

Lv) Protocolo terapêutico

Apesar de todas estas substâncias descritas anteriormente apresentarem eficácia discutível, têm sido propostos vários protocolos terapêuticos ao longo dos anos. O protocolo que, até agora, se tem mostrado mais adequado e eficaz quando são ingeridas pequenas quantidades de PQ é apresentado a seguir.(10,55)

- “Não administrar oxigênio, exceto se hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$);
- Dieta zero (se existirem erosões orofaríngeas e esofágicas);
- Analgesia e fluidoterapia abundante por via endovenosa;
- Antibioterapia para infecções oportunistas (ex. 800 mg cotrimoxazol + 160 mg trimetoprim, uma vez por dia);
- Prevenção de úlcera de stress (omeprazol 40 mg endovenoso, duas vezes/dia);
- Furosemida por via endovenosa de forma a obter uma diurese de 200 ml/h;
- Colocação de sonda naso-gástrica, na ausência de suspeita de lesões cáusticas no tubo digestivo;
- Lavagem gástrica com 3 a 5 litros de soro fisiológico;

- Administração de carvão ativado (1 g/kg) ou terra de Fuller (300 g de solução a 30%) e sulfato de magnésio (250 mg/kg), que devem ser removidos ao fim de 20 a 30 minutos e repetidos a cada 3 ou 4 horas, durante 48 horas;
- Hemocarboperfusão (6-8 horas), que deve ser mantida enquanto são detetados níveis séricos tóxicos de PQ;
- Ciclofosfamida, 15 mg/kg diluídos em 100 ml de dextrose a 5%, a perfundir durante 60 minutos, uma vez por dia durante dois dias (após primeira sessão de hemocarboperfusão);
- Metilprednisolona, 15 mg/kg diluídos em 200 ml de dextrose a 5%, a perfundir durante 60 minutos, uma vez/dia durante três dias (sempre após a hemocarboperfusão);
- Desferroxamina, 100 mg/Kg, diluídos em 500 ml de dextrose a 5%, em infusão contínua durante 24 horas (após primeira sessão de hemocarboperfusão);
- N-acetilcisteína, 150 mg/kg diluídos em 500 ml dextrose a 5%, a perfundir durante 3 horas (após infusão de desferroxamina), seguido de 300 mg/kg diluídos em 500 ml de dextrose a 5%, em infusão contínua durante 24 horas, durante três semanas;
- Dexametasona, 5 mg, endovenosa, 8/8 horas, após suspensão da metilprednisolona ao 3º dia, até PaO₂ > 80 mmHg.”(55)

No entanto, Dinis-Oliveira num estudo publicado em 2009, ao observar tecidos de 5 doentes falecidos devido a intoxicação por PQ e tratados de acordo com o protocolo descrito concluiu que este não se mostrou eficaz devendo ser revisto a fim de aumentar a eficácia da eliminação de PQ do organismo, bem como para diminuir o processo inflamatório.(8)

VII. CONCLUSÃO

O PQ é um herbicida bipiridilo que foi largamente utilizado na agricultura devido às suas ótimas propriedades fitotóxicas, ao seu baixo preço e à ausência de efeito poluente para os solos. Contudo, foram precisos poucos anos após a sua introdução no mercado para se perceber que, quando utilizado indevidamente, pode causar graves danos na saúde humana. Na verdade, o PQ é extremamente tóxico para o ser humano, sendo responsável por um elevado número de fatalidades sobretudo nos países em desenvolvimento. A principal via de intoxicação é a via oral, sobretudo para fins suicidas. O seu mecanismo de toxicidade, apesar de não estar bem definido, relaciona-se com a produção de espécies reativas de oxigénio, altamente lesivas para as células, com consequente peroxidação lipídica das membranas celulares e depleção de NADPH intracelular. Apesar de afectar todos os órgãos, tem especial apetência para os pulmões, onde provoca extensa fibrose e consequente falência respiratória. Nos últimos anos a exposição ao PQ tem também sido relacionada com a doença de Parkinson.

No nosso país também se verificaram e documentaram casos de intoxicações mortais por PQ. Devido à sua elevada toxicidade, a comercialização foi proibida pela União Europeia em 2007. Porém, continuam a ser diagnosticados casos de intoxicação por este herbicida, pois o seu uso e comercialização, embora clandestinos, permanecem.

Uma vez que a intoxicação por PQ se trata de uma situação bastante problemática, na maioria dos casos com desfecho fatal, têm sido reunidos esforços na procura de um tratamento eficaz.

De acordo com a literatura, o tratamento que deve ser instituído em caso de ingestão de PQ deve incluir terapêutica geral de suporte, medidas de prevenção da absorção, de aumento da excreção e de modificação dos efeitos tecidulares deste tóxico. De modo a prevenir a absorção deve ser colocada uma sonda naso-gástrica, realizada lavagem gástrica e

administrado carvão ativado (ou terra de fuller) e sulfato de magnésio. Para aumento da excreção deve ser administrada furosemida e deve ser realizada eliminação extracorpórea, sobretudo através da hemocarboperfusão, embora a sua eficácia seja discutível. Na tentativa de modificar ou reduzir os efeitos tecidulares do PQ devem ser utilizadas substâncias antioxidantes como a N-acetilcisteína e a desferroxamina, bem como terapêutica combinada com glucocorticóides e ciclofosfamida, pois ao reduzirem a fibrose pulmonar parecem desempenhar um papel importante no aumento da sobrevivência nas intoxicações por PQ. Devido ao rápido aparecimento das lesões pulmonares, este tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível. A eficácia deste depende fundamentalmente das medidas de suporte e da prevenção da absorção do composto.

No entanto, mesmo este tratamento apresenta uma eficácia discutível, estando a sobrevivência dependente sobretudo da dose ingerida e do tempo decorrido entre a ingestão e o início do tratamento.

Nos últimos anos têm surgido terapêuticas promissoras, sobretudo o acetilsalicilato de lisina, pró-fármaco do salicilato. Contudo, ainda há muito para ser esclarecido relativamente à sua eficácia em seres humanos, sendo necessário mais estudos.

A única certeza que temos atualmente, apesar de todos os esforços para um melhor conhecimento do seu mecanismo de toxicidade e procura de um antídoto, é que quando ingeridas doses elevadas de PQ não há um tratamento eficaz.

VIII. AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento à Professora Doutora Helena Teixeira e ao Professor Doutor Duarte Nuno Vieira pela colaboração e total disponibilidade ao longo da execução deste trabalho.

Agradeço também à minha namorada e ao meu colega e amigo Fábio Gomes pelo auxílio e colaboração na realização deste trabalho.

Agradeço ainda à senhora Sandra Lima pelo auxílio na pesquisa bibliográfica para a realização deste trabalho.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Sá FO, Silva JAP, Vieira DN, Rebelo MA, Costa FS, Cortesão MC. Intoxicações Mortais – Casuística do Instituto de Medicina Legal de Coimbra nos últimos 45 anos (1943 – 1987). *Segurança*. 1989;XXIV(95):35–41.
2. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Guia dos produtos fitofarmacêuticos. Lista dos produtos com venda autorizada. Lisboa: MAMAOT; 2013.
3. Teixeira H, Proença P, Alvarenga M, Oliveira M, Marques EP, Vieira DN. Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: three years analysis. *Forensic Sci Int*. 2004;143(2-3):199–204.
4. Serra A, Domingos F, Prata MM. [Paraquat intoxication]. *Acta Med Port*. 2003;16(1):25–32.
5. Castro R, Prata C, Oliveira L, Carvalho MJ, Santos J, Carvalho F, et al. [Paraquat intoxication and hemocarboperfusion]. *Acta Med Port*. 2005;18(6):423–31.
6. Naito H, Yamashita M. Epidemiology of paraquat in Japan and a new safe formulation of paraquat. *Hum Toxicol*. 1987;6(1):87–8.
7. Chen H-W, Tseng T-K, Ding L-W. Intravenous paraquat poisoning. *J Chin Med Assoc*. 2009;72(10):547–50.
8. Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Santos L, Teixeira H, Magalhães T, Santos A, 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.

9. Schmitt GC, Paniz C, Grotto D, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Aspectos gerais e diagnóstico clinicolaboratorial da intoxicação por paraquat. *J Bras Patol e Med Lab.* 2006;42(4):235–43.
10. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev Toxicol.* 2008;38(1):13–71.
11. Gisbert Calabuig JA. *MEDICINA LEGAL Y TOXICOLOGIA.* 6^a ed. Barcelona: Masson, S.A.; 2004.
12. Brown R, Clapp M, Dyson J, Scott D, Wheals I, Wilks M. Paraquat in perspective. *Outlooks Pest Manag.* 2004;15(6):259–67.
13. Honoré P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Manieu P. Paraquat poisoning. “State of the art”. *Acta Clin Belg.* 1994;49(5):220–8.
14. Ladrón de Guevara J, Moya Pueyo V. *Toxicología médica: clínica y laboral.* Madrid: McGraw-Hill; 1995.
15. Houzé P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Scherrmann JM. Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol.* 1990;9(1):5–12.
16. Ellenhorn MJ. *Ellenhorn’s Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* 2^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
17. Howard JK. The myth of paraquat inhalation as a route for human poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1983;20(2):191–3.

18. Ong ML, Glew S. Paraquat poisoning: per vagina. *Postgrad Med J*. 1989;65(769):835–6.
19. Almog C, Tal E. Death from paraquat after subcutaneous injection. *Br Med J*. 1967;3(5567):721.
20. Chandrasiri N. The first ever report of homicidal poisoning by intramuscular injection of gramoxone (paraquat). *Ceylon Med J*. 1999;44(1):36–9.
21. Gheshlaghi F, Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Mirhosseini SMM. Intramuscular injection of paraquat for suicidal attempt: a rare case report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50(4):270.
22. Hsu H-H, Chang C-T, Lin J-L. Intravenous paraquat poisoning-induced multiple organ failure and fatality--a report of two cases. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(1):87–90.
23. Choi Y, Cho K, Yoon S, Lee H, Choi Y. A case of paraquat intoxication caused by intravenous injection. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):836.e3–836.e4.
24. Smith LL. Young Scientists Award lecture 1981: The identification of an accumulation system for diamines and polyamines into the lung and its relevance to paraquat toxicity. *Arch Toxicol Suppl*. 1982;5:1–14.
25. Daniel JW, Gage JC. Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. *Br J Ind Med*. 1966;23(2):133–6.
26. Watts M. Paraquat. Pesticide Action Network Asia and the Pacific [Internet]. 2011 [cited 2015 Feb 2]. Available from: <http://wssroc.agron.ntu.edu.tw/note/Paraquat.pdf>

27. Monteiro R, Correia L, Simão A, Carvalho A, Nascimento-Costa J. Intoxicação por paraquato: artigo de revisão. *Rev da Soc Port Med Interna*. 2011;18(3):173–80.
28. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Ruepert C, León C, Monge P, Hermsillo H, et al. Paraquat in developing countries. *Int J Occup Environ Health*. 2001;7(4):275–86.
29. Lopes AT, Manso C. [Paraquat and diquat: mechanisms of toxicity]. *Acta Med Port*. 1989;2(1):35–9.
30. Bus JS, Gibson JE. Paraquat: model for oxidant-initiated toxicity. *Environ Health Perspect*. 1984;55:37–46.
31. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):745–57.
32. Smith P, Heath D. The pathology of the lung in paraquat poisoning. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1975;9:81–93.
33. Seok S-J, Gil H-W, Jeong D-S, Yang J-O, Lee E-Y, Hong S-Y. Paraquat intoxication in subjects who attempt suicide: why they chose paraquat. *Korean J Intern Med*. 2009;24(3):247–51.
34. Carson DJ, Carson ED. The increasing use of paraquat as a suicidal agent. *Forensic Sci*. 1976;7(2):151–60.
35. Kervégant M, Merigot L, Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L, de Haro L. Paraquat poisonings in France during the European ban: experience of the Poison Control Center in Marseille. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):144–7.

36. Rivero González A, Navarro González JF, Macía Heras ML, Mora Fernández C, Rodríguez Serrano ML, García Pérez J. [Paraquat poisoning: report of two cases and literature review]. *An Med Interna*. 2001;18(4):208–10.
37. Bullivant CM. Accidental poisoning by paraquat: Report of two cases in man. *Br Med J*. 1966;1(5498):1272–3.
38. Jones AL. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *QJM*. 1999;92(10):573–8.
39. Neumeister L, Isenring R. Paraquat. Unacceptable health risks for users. 3^a ed. Berne Declaration, Pesticide Action Network UK, PAN Asia and the Pacific.; 2011.
40. Yin Y, Guo X, Zhang SL, Sun CY. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China. *Biomed Environ Sci*. 2013;26(6):509–12.
41. Marques EGP, Castanheira F, Castanheira AM, Sousa P, Monsanto P V, Ávila MT. Mortes pelo herbicida Paraquato. Estudo Retrospectivo. In: Vieira DN, Rebelo A, Coord. *Temas de Medicina Legal*. Coimbra: Edição de Centro de Estudos de Pós – Graduação em Medicina Legal; 1998. p. 733–41.
42. Tavares S, Cordeiro C, Silva RL, Branco F, Cortesão MC, Vieira DN. Intoxicações Mortais: Casuística do INML (1988 – 1998). In: Vieira DN, Rebelo A, Cordeiro C. *Temas de Medicina Legal II: XIV èmes Journees Intrenacionais Mediterraneennes de Medecine Legale*. Coimbra: Centro de Estudos de Pós-graduações em Medicina Legal: Delegação de Coimbra do Instituto Nacional de Medicina Legal; 2002. p. 240–7.

43. Almeida MIMF de, Rato F, Dias MJ, Carvalho MCD de. Avaliação das intoxicações por paraquato em Portugal no período de 2004 a 2006. *Rev da Fac Ciências da Saúde*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2009;6:272–82.
44. Simões M, Alves P, Esperto H, Canha C, Meira E, Ferreira É, et al. Paraquat Intoxication – experience of an Internal Medicine ward for 18 years. *Rev da Soc Port Med Interna*. 2012;19(2):69–73.
45. Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol*. 1987;6(1):41–7.
46. 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.
47. Athanaselis S, Qammaz S, Alevisopoulos G, Koutselinis A. Percutaneous Paraquat Intoxication. *Cutan Ocul Toxicol*. 1983;2(1):3–5.
48. Garnier R, Chataigner D, Efthymiou ML, Moraillon I, Bramary F. Paraquat poisoning by skin absorption: report of two cases. *Vet Hum Toxicol*. 1994;36(4):313–5.
49. Baltazar MT, Dinis-Oliveira RJ, de Lourdes Bastos M, Tsatsakis AM, Duarte JA, Carvalho F. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases--a mechanistic approach. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):85–103.
50. Nisticò R, Mehdawy B, Piccirilli S, Mercuri N. Paraquat- and rotenone-induced models of Parkinson's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(2):313–22.

51. Dinis-Oliveira RJ, Remião F, Carmo H, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, et al. Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2006;27(6):1110–22.
52. Hertzman C, Wiens M, Bowering D, Snow B, Calne D. Parkinson's disease: a case-control study of occupational and environmental risk factors. *Am J Ind Med*. 1990;17(3):349–55.
53. Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*. 1997;48(6):1583–8.
54. Simpson WM, Schuman SH. Recognition and management of acute pesticide poisoning. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1599–604.
55. Monteiro R, Correia L, Simão A, Carvalho A, Costa JN. [Negative paraquatemia does not exclude paraquat fatal poisoning]. *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 3:645–8.
56. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*. 1979;2(8138):330–2.
57. Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet*. 1984;2(8413):1222–3.
58. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol*. 1987;6(1):91–3.
59. Suzuki K, Takasu N, Arita S, Ueda A, Okabe T, Ishimatsu S, et al. Evaluation of severity indexes of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10(1):21–3.

60. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of paraquat poisoning. *Lancet*. 1988;1(8598):1333.
61. Huang N-C, Hung Y-M, Lin S-L, Wann S-R, Hsu C-W, Ger L-P, et al. Further evidence of the usefulness of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute paraquat poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(2):99–102.
62. Hsu C-W, Lin J-L, Lin-Tan D-T, Chen K-H, Yen T-H, Wu M-S, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e48397.
63. López Lago AM, Rivero Velasco C, Galban Rodríguez C, Mariño Rozados A, Piñeiro Sande N, Ferrer Vizoso E. [Paraquat poisoning and hemoperfusion with activated charcoal]. *An Med Interna*. 2002;19(6):310–2.
64. Katopodis K, Logothetis E, Noussias C, Hadjiconstantinou V. Survival of a paraquat-poisoned patient, despite late (4 days) referral and initiation of conventional haemoperfusion treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(6):570–1.
65. Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*. 2002;180(1):65–77.
66. Day BJ, Crapo JD. A metalloporphyrin superoxide dismutase mimetic protects against paraquat-induced lung injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;140(1):94–100.
67. Dinis-Oliveira RJ, Sarmiento A, Reis P, Amaro A, Remião F, Bastos ML, et al. Acute paraquat poisoning: report of a survival case following intake of a potential lethal dose. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(7):537–40.

68. Melchiorri D, Ortiz GG, Reiter RJ, Sewerynek E, Daniels WM, Pablos MI, et al. Melatonin reduces paraquat-induced genotoxicity in mice. *Toxicol Lett.* 1998;95(2):103–8.
69. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J.* 2007;48(11):1000–5.
70. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med.* 2008;11(4):387–91.
71. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):357–60.
72. Lin J-L, Lin-Tan D-T, Chen K-H, Huang W-H. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med.* 2006;34(2):368–73.
73. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Remião F, Sánchez-Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat-intoxicated rats. *Toxicology.* 2006;227(1-2):73–85.
74. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;8:CD008084.

75. Descatha A, Mégarbane B, Garcia V, Baud F. Delayed immunosuppressive treatment in life-threatening paraquat ingestion: a case report. *J Med Toxicol.* 2009;5(2):76–9.
76. Mohammadi-Karakani A, Ghazi-Khansari M, Sotoudeh M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis. *Clin Chim Acta.* 2006;367(1-2):170–4.
77. Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Karakani A, Sotoudeh M, Mokhtary P, Pour-Esmaeil E, Maghsoud S. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats. *J Appl Toxicol.* 2007;27(4):342–9.
78. Eisenman A, Armali Z, Raikhlin-Eisenkraft B, Bentur L, Bentur Y, Guralnik L, et al. Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(6):575–84.
79. Hall AH. Nitric oxide inhalation for paraquat--surviving both poisoning and therapy? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(6):585–6.
80. Cho JH, Yang DK, Kim L, Ryu JS, Lee HL, Lim CM, et al. Inhaled nitric oxide improves the survival of the paraquat-injured rats. *Vascul Pharmacol.* 2005;42(4):171–8.
81. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Ferreira R, Sánchez Navarro A, et al. Sodium salicylate prevents paraquat-induced apoptosis in the rat lung. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(1):48–61.
82. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, et al. Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(7):1017–28.

83. Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Ferreira ACS, Silva AMS, Afonso C, Bastos M de L, et al. Reactivity of paraquat with sodium salicylate: formation of stable complexes. *Toxicology*. 2008;249(2-3):130–9.
84. Dinis-Oliveira RJ, Pontes H, Bastos ML, Remião F, Duarte JA, Carvalho F. An effective antidote for paraquat poisonings: the treatment with lysine acetylsalicylate. *Toxicology*. 2009;255(3):187–93.