

## INTOXICAÇÃO POR PARAQUAT: DOS CUIDADOS EMERGENCIAIS AO PROGNÓSTICO

### PARAQUAT POISONING: FROM EMERGENCY CARE TO PROGNOSIS

DOI: 10.31072/rcf.v13i1.922

#### Laurindo Pereira de Souza

Doutor em Ciências da Saúde pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo/IAMSPE/SP. Coordenador da Comissão de Residência Multiprofissional e Uniprofissional em Saúde – COREMU do HRC/SESAU – Cacoal/RO.

E-mail: laurindosorrisox@hotmail.com

#### Janaina Silva Andrade de Oliveira

Bacharel em Enfermagem pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED. Residente pelo Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Intensivos pelo Hospital Regional de Cacoal – HRC.

E-mail: enfermeirajana@hotmail.com

#### Tailon Gustavo Küster Azeredo

Bacharel em Fisioterapia pelo Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG. Residente pelo Programa de Residência Multiprofissional em Cuidados Intensivos pelo Hospital Regional de Cacoal – HRC.

E-mail: tailon-gustavo@live.com

#### Rafael Ayres Romanholo

Doutor em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente pela Universidade Federal de Rondônia – UNIR. Professor do Instituto Federal de Rondônia – IFRO.

E-mail: rafael.ayres@ifro.edu.br

#### Cidia Vasconcellos

Pós Doutora pela USP. Orientadora do programa de Pós graduação *stricto sensu* em Ciências da Saúde IAMSPE/SP(Brasil) e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-FMUSP.

E-mail: vcidia@gmail.com

**Submetido:** 14 dez. 2021.

**Aprovado:** 31 maio 2022.

**Publicado:** 19 jul. 2022.

**E-mail para correspondência:**

laurindosorrisox@hotmail.com

Este é um trabalho de acesso aberto e distribuído sob os Termos da *Creative Commons Attribution License*. A licença permite o uso, a distribuição e a reprodução irrestrita, em qualquer meio, desde que creditado as fontes originais.

Imagem: StockPhotos (Todos os direitos reservados).



Open Access

**Resumo:** De todos os herbicidas mundialmente utilizados no meio agrícola, o Paraquat (PQ) tem se mostrado o principal responsável por graves intoxicações em humanos. Em estudos realizados nos últimos anos, observa-se um grande número de fatalidades envolvendo a ingestão acidental ou intencional por PQ. Diante desse contexto, o presente estudo busca identificar, através de revisão em produções científicas, soluções para a questão norteadora sobre quais são os cuidados emergenciais, tratamento medicamentoso e prognósticos existentes na literatura que direcionam a uma baixa taxa de mortalidade e maior sobrevida em pacientes intoxicados com PQ nos últimos 20 anos. Trata-se a uma revisão integrativa utilizando como critérios de inclusão: artigos nacionais e internacionais, publicados nos últimos 20 anos (2000 a 2020) nas bases de dados SciELO, Pubmed e Cochrane no idioma inglês, português e espanhol, indexados e publicados nas bases de dados supracitadas na íntegra envolvendo intoxicação por PQ em humanos adultos. Foram analisados 23 artigos científicos em que seus resultados mostraram diversas formas terapêuticas, sendo algumas mais eficazes que outras com intuito de auxiliar no prognóstico dos pacientes. O uso de algumas terapias mostrou-se mais eficazes que outras, no entanto, apesar dos muitos tipos de tratamentos utilizados ao longo do tempo, as taxas de mortalidade ainda são altas. Por conseguinte, é necessário um maior aprofundamento de pesquisas na busca para a produção de antídotos e terapias eficazes.

**Palavras-chave:** Envenenamento; Herbicidas; Paraquat.

**Abstract:** Of all the herbicides used in agriculture worldwide, Paraquat (PQ) has been shown to be the main responsible for serious poisoning in humans. In studies carried out in recent years, there is a large number of fatalities involving accidental or intentional ingestion by PQ. Given this context, this study seeks to identify, through a review of scientific productions, solutions to the guiding question about what are the emergency care and prognoses that promote a low mortality rate and longer survival in patients intoxicated with PQ in the last 20 years. This is integrative research using the inclusion criteria: national and international articles, published in the last 20 years (2000 to 2020) in the SciELO, Pubmed and Cochrane databases in English, Portuguese and Spanish, indexed and published in the databases of full data involving PQ poisoning in adult humans. The results show the existence of high rates of poisoning by PQ. The data were presented in table form where the 23 articles were analyzed and explained in a way where it is possible to observe the use of different therapies that seek to assist in the patient's prognosis. The use of some therapies proved to be more effective than others, but despite the many treatments used over the years, mortality rates are still high. Therefore, further research is needed in the search for the production of effective antidotes and therapies.

**Keywords:** Poisoning; Herbicides; Paraquat.

## Introdução

O Paraquat (PQ) é um herbicida mundialmente utilizado no meio agrícola para combater as ervas daninha há mais de seis décadas, considerado o segundo agrotóxico mais vendido no mundo sendo comercializado em cerca de 120 países. Foi descoberto em 1955 e seu princípio ativo lançado no mercado mundial em 1962 sob a marca Gramoxone® ou Gramocil®, apresentado em solução aquosa a 20% ou 40% <sup>(1-4)</sup>.

A classificação bioquímica do PQ é conhecida como dicloreto de N, N'-dimetil-4, 4'-bipiridínio, seu mecanismo de toxicidade é muito complexo e não foi completamente elucidado nos seres humanos<sup>(5-7)</sup>. Segundo Fagundes <sup>(7)</sup>, quando comparado com os outros herbicidas disponíveis no mercado, o PQ tem sido relatado como o principal causador de intoxicações, tanto nos casos de tentativas de suicídio como em exposições laborais, fato que se atribui a sua alta toxicidade.

Pesquisadores reforçam que o uso abusivo e irresponsável do PQ já se tornou um problema para o sistema de saúde e uma ameaça a população. Por falta de controle e regulação adequada, os agrotóxicos tem causado prejuízos ao ecossistema e aos trabalhadores que manipulam a substância<sup>(7)</sup>.

No entanto, nas últimas décadas, houveram numerosas fatalidades causadas principalmente por ingestão acidental ou intencional. A intoxicação por PQ é uma condição extremamente frustrante do ponto de vista do tratamento clínico, devido à elevada morbimortalidade observada até o momento e à falta de tratamentos efetivos a serem utilizados em seres humanos <sup>(2,3)</sup>.

Em uma revisão bibliográfica publicada em 2014 <sup>(3)</sup>, aponta que tem sido cada vez mais necessário implantar um plano de trabalho visando promoção, prevenção e vigilância à saúde das pessoas que estão em contato direto ou indireto com herbicida PQ.

A presente pesquisa surge inspirada a partir da Tese de Doutorado “*Avaliação dos pacientes com intoxicação por Paraquat nos hospitais públicos estaduais no cone sul da Amazônia legal*” vinculado ao Programa de Ciências da Saúde do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo –IAMSPE/SP, defendida em agosto de 2021. Nesse sentido, buscando identificar o que há de produções científicas concernentes ao PQ no contexto de cuidados emergências, tratamentos, prognósticos e seus impactos na sobrevida dos pacientes intoxicados, motivou-se a realizar esse estudo, que tem como questão norteadora: Quais são os cuidados emergenciais, tratamento medicamentoso e prognóstico que promovem uma baixa taxa de mortalidade e maior sobrevida em pacientes intoxicados com PQ nos últimos 20 anos?

## Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que abrange pesquisas e estudos de diferentes autores, debatendo os métodos utilizados e os resultados encontrados entre eles. Analisa de forma vasta e minuciosa a literatura científica disponível em determinado período de tempo para compreensão plena de um evento através de pesquisas pretéritas e servir de base para estudos futuros<sup>(8)</sup>.

Definiu-se uma questão central para guiar o estudo, após, foram estabelecidos os critérios que selecionaram os artigos elegíveis para análise, cujos resultados foram avaliados e interpretados em uma súmula concisa dos dados encontrados.

Na primeira etapa foi definida a seguinte questão norteadora da pesquisa: Quais são os cuidados emergenciais, tratamentos medicamentosos e prognósticos que promovem uma baixa taxa de mortalidade e maior sobrevida em pacientes intoxicados com PQ nos últimos 20 anos?.

Na segunda etapa foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos nacionais e internacionais, publicados nos últimos 20 anos (2000 a 2020) nas bases de dados *SciELO*, *Pubmed* e *Cochrane* no idioma inglês, português e espanhol, indexados e publicados nas bases de dados supracitadas na íntegra envolvendo intoxicação por PQ em humanos adultos. Foram excluídos que não se relacionavam com intoxicações em humanos.

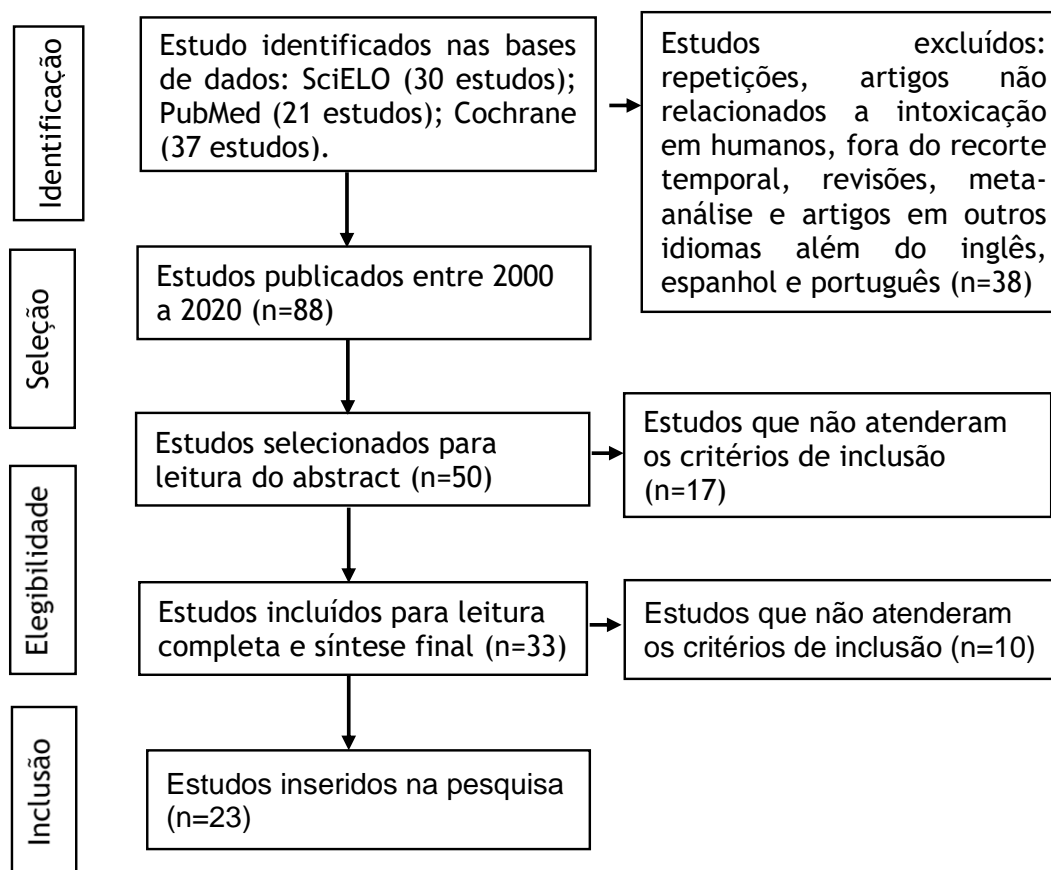
Na terceira etapa usou os descritores “Paraquat”, “Cuidados”, “Emergência”, “Tratamentos” e “Prognóstico” (“*Paraquat*”, “*Care*”, “*Emergency*”, “*Treatments*” and “*Prognosis*”), buscando fazer a combinação dos descritores utilizou-se o “AND” e o “OR” dentro das seguintes categorias: ciências da saúde e estudos clínicos. A busca *online* ocorreu de abril a junho de 2020.

Inicialmente, dois investigadores avaliaram de forma independente os títulos e palavras chaves das publicações na base de dados de estudos potencialmente elegíveis. Desses, foram rastreados textos completos para uma leitura minuciosa do resumo. Após foram excluídos aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão.

Subsequentemente, as publicações selecionadas foram avaliadas e classificadas de acordo com o alinhamento ao tópico. Todos os estudos clínicos selecionados nesta etapa foram lidos na sua integralidade. Finalmente, na análise qualitativa foram adicionados, sempre que necessário, artigos científicos das listas de referências dos estudos selecionados. O fluxograma do processo de seleção dos artigos baseado no modelo *PRISMA*<sup>(9)</sup> (Figura 1) que ilustra as diferentes etapas aplicadas ao processo de seleção dos artigos incluídos e excluídos na revisão integrativa da literatura.

Na quarta etapa, dando sequência ao levantamento e organização por categorias, ocorreu a análise dos dados. Prosseguindo, a organização e o desenvolvimento da discussão ocorrem na quinta etapa conforme estudos pertinentes e finalizando-se na sexta etapa com a elaboração da síntese da pesquisa.

**Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos para a revisão integrativa, baseado no modelo PRISMA**



Fonte: Moher<sup>(9)</sup>, adaptada pelos autores.

## Resultados e Discussão

Nesta revisão foram incluídos 23 artigos científicos, os quais estavam disponíveis em: Cochrane (2), Pubmed (17) e SciELO (4) (Quadro 1).

**Quadro 1 - Distribuição dos estudos segundo base de dados, título, autor (es), ano de publicação e análise**

Base dados	Título	Autores/Ano	Análise do artigo
Pubmed	Detection of paraquat in oral fluid, plasma, and urine by capillary electrophoresis for diagnosis of acute poisoning	Lanaro et al. (2011)	Apresentou um método de detecção de paraquat em fluido oral, plasma e urina através de eletroforese capilar para identificar intoxicação aguda relacionada ao herbicida.
Pubmed	Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. Critical Reviews in Toxicology.	Dinis et al. (2008)	Trata-se de uma revisão da literatura buscando artigos relacionados a toxicidade pulmonar do PQ. E demonstrou técnicas de indicadores de prognóstico.
SciELO	Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas.	Xarau SN e Laita AD. (2000)	Revisou a literatura e trouxe dados epidemiológicos e acerca da fisiopatologia, esclareceu as fases da intoxicação e apontou alguns métodos para estabelecer o prognóstico. Os autores afirmaram que devido a gravidade do caso, o tratamento deve ser precoce, agressivo e multidirecional. Comparou a pauta Caribeña onde os pacientes foram tratados com antioxidantes e a pauta de Taiwan que adotou medidas de imunossupressão com corticoides. O estudo concluiu que devido à complexidade do quadro, mesmo com os tratamentos disponíveis não há uma terapêutica eficaz até o momento, mas as pautas discutidas se mostraram promissoras para no futuro ajudar a resolver este “quebra-cabeças”.
SciELO	Envenenamiento por Paraquat y hemoperfusión con carbón activado.	López et al. (2002)	Trouxe dois casos de envenenamento por ingestão acidental de até três horas, de Paraquat. Os pacientes receberam a hemoperfusão com carvão ativado associado com o tratamento convencional, chegando a níveis indetectáveis da toxina 48 horas depois e remissão dos sintomas, em sua maior parte, gastrointestinais. Os casos foram descritos desde sua estadia na UTI, assim como sintomatologia, recursos terapêuticos e prognóstico.
SciELO	Intoxicación por paraquat.	Viales. (2014)	Apresentou as etiologias, a fisiopatologia, a toxicocinética, a toxicodinâmica, o quadro clínico e prognóstico dos pacientes acometidos por intoxicação por PQ.
Pubmed	Early haemoperfusion with continuous venovenous haemofiltration improves survival of acute paraquat-poisoned patients.	Gao, hang e Yang. (2015)	Revisou prontuários de pacientes na fase aguda da intoxicação por PQ. E concluiu que não houve diferença relevante entre os pacientes que foram tratados com hemoperfusão associada a hemofiltração venosa contínua (HFVC) e aqueles que receberam apenas a hemoperfusão isolada.
Cochrane	Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Li et al. (2010)	Avaliou três ensaios clínicos randomizados, envolvendo 164 pacientes de envenenamento moderado a grave com PQ e demonstrou menor risco de morte por fibrose pulmonar para pacientes que receberam glicocorticoide com ciclofosfamida associado ao tratamento convencional em relação aos que não receberam.
SciELO	Aspectos gerais e diagnósticos clínicolaboratoriais da intoxicação por paraquat.	Schmitt et al. (2006)	O estudo demonstrou que devido a alta toxicidade do PQ, ainda não se conhece um antídoto específico para reverter seus efeitos no organismo, principalmente sobre os danos pulmonares. Por fim comparou métodos para



			identificar o envenenamento e sugeriu uma reação simples e rápida de caracterização urinária com ditonito de sódio como preditivo na suspeita de intoxicações agudas
Pubmed	Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo.	Hong et al. (2003)	Comparou a concentração de PQ no sangue antes e após 4 horas de tratamento de hemoperfusão em 105 pacientes em intoxicação aguda por PQ. Observou que a redução foi maior no grupo dos sobreviventes, e que a hemoperfusão é indispensável no tratamento.
Pubmed	Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning.	Koo et al. (2002)	Observou que os pacientes que receberam hemofiltração venosa contínua após a hemoperfusão tiveram uma maior sobrevida, mas não houveram diferenças na taxa de mortalidade.
Pubmed	Studying the therapeutic effects of hemoperfusion with continuous venovenous hemofiltration in paraquat-poisoned patients by the ratio of residual normal lung in 3D-CT image.	Peng et al. (2012)	Comparou a tomografia pulmonar entre os pacientes que foram tratados isoladamente com hemoperfusão e os que receberam hemofiltração venosa contínua associada, não havendo diferenças significativas 28 dias após a intoxicação.
Pubmed	Continuous plasma perfusion of dual cartridges in series: rationale and early clinical experience.	Sun et al. (2016)	Demonstrou que a perfusão plasmática contínua de cartuchos duplos em série (CPPDCS) foi mais eficaz do que a perfusão de plasma de cartucho único na taxa de eliminação de PQ, sendo portanto, um tratamento eficiente para a intoxicação.
Pubmed	Pharmacokinetics of glutathione and its metabolites in normal subjects.	Hong et al. (2005)	Apresentou nos resultados que cisteína e metionina inibiu as lesões por espécies reativas de oxigênio (ROS) atenuando a gravidade do quadro.
Pubmed	The effects of $\omega$ -3 fish oil emulsion-based parenteral nutrition plus combination treatment for acute paraquat poisoning.	Meng et al. (2019)	Observou que com $\omega$ -3 emulsão de óleo de peixe NP mais o tratamento padrão inibiu significativamente a resposta inflamatória do organismo, modificou o estado nutricional e foi associado a uma sobrevida de 90 dias em comparação ao tratamento sem $\omega$ -3 emulsão de óleo de peixe NP.
Pubmed	Therapeutic potential of intravenous Xuebijing on transforming growth factor $\beta$ 1 and procollagen type III peptide in patients with acute paraquat poisoning.	Zheng et al. (2012)	Evidenciou que o tratamento com Xuebijing intravenoso associado a terapia convencional reduziu significativamente os níveis de TGF- $\beta$ 1 e PIIP, e demonstrou-se eficiente no tratamento de pacientes com envenenamento por PQ.
Pubmed	High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning—a randomised controlled trial.	Gawarammana et al. (2018)	Não encontrou evidências de que a imunossupressão em altas doses de corticoides, associado ao tratamento convencional, melhore a sobrevida em pacientes envenenados com PQ.
Pubmed	The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning.	Afzali S. e Gholyaf M. (2008)	Sugeriu que a pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona foi eficaz na prevenção da insuficiência respiratória e reduziu a mortalidade em pacientes com intoxicação moderada a grave por PQ.
Cochrane	Effect of pulse therapy with glucocorticoids and cyclophosphamide in patients with paraquat poisoning.	Ghorbani et al. (2015)	Apresentou um ensaio randomizado, duplo-cego e determinou que a combinação de ciclofosfamida e metilprednisolona repetidas no tratamento da intoxicação por PQ reduziu os índices de mortalidade nos quadros moderados a graves.

Pubmed	Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning	Lin et al. (2006)	Mostrou que a taxa de mortalidade nos pacientes que receberam tratamento com metilprednisolona (1 g / dia por 3 dias) e ciclofosfamida (15 mg / kg / dia por 2 dias), seguido por dexametasona 20 mg / dia até Pao2 ser > 11,5 kPa (80 mm Hg) foi menor (85,7%, seis de sete) comparados aos que receberam pulsoterapia repetida com metilprednisolona (1 g / dia por 3 dias) e ciclofosfamida (15 mg / kg / dia por 1 dia), que foi repetido se Pao2 foi <8,64 kPa (60 mm Hg). (31,3%, cinco de 16; p = 0,0272).
Pubmed	Prediction of prognosis in acute paraquat poisoning using severity scoring system in emergency department. Clinical Toxicology.	Min et al. (2011)	Demonstrou que a pesquisa do nível sérico de PQ ainda é o fator de prognóstico mais confiável na intoxicação pelo herbicida, entretanto, o modified Simplified Acute Physiology Score II (MSAPS II), e o modified Expanded Simplified Acute Physiology Score II (MSAPS IIe) calculado imediatamente após a chegada na emergência pode auxiliar na predição de mortalidade.
Pubmed	A retrospective analysis of leucocyte count as a strong predictor of survival for patients with acute paraquat poisoning.	Feng, Gao e Li. (2018)	Demonstrou que o leucograma foi um forte preditor de sobrevida em pacientes com intoxicação aguda por PQ.
Pubmed	Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients.	Feng et al. (2018)	Apresentou através de estudo retrospectivo e de centro único, onde avaliou o potencial prognóstico do valor máximo da creatinina sérica (maxCr) e da taxa máxima de crescimento da creatinina sérica (Vmax) após a ingestão do PQ, que se mostraram fortes preditivos para o prognóstico dos pacientes.
Pubmed	Monocytes as an Early Predictor for Patients with Acute Paraquat Poisoning: A Retrospective Analysis.	Zhao et al. (2019)	Demonstrou, através de um estudo retrospectivo em 109 pacientes, que a contagem elevada de monócitos é um preditor inicial útil de sobrevida em 90 dias em pacientes com intoxicação aguda por PQ.

Fonte: Dos autores (2021).

Os temas abordados nos estudos foram classificados em três categorias: manejo do paciente vítima de intoxicação por PQ nas unidades de emergência; Manejo clínico através de tratamento medicamentoso; Manejo clínico e prognóstico das vítimas de intoxicação por PQ.

### **Manejo do paciente vítima de intoxicação por PQ nas unidades de emergência**

Pesquisadores<sup>(10)</sup> discorrem que nos últimos 30 anos, vários meios de manejo à vítima de intoxicação por PQ foram investigados e testados, como por exemplo: a prevenção da absorção pelo trato gastrointestinal, a excreção e filtração do PQ absorvido a prevenção do acúmulo nos pulmões, a neutralização de radicais livres de oxigênio e a prevenção da fibrose pulmonar. Infelizmente, a maioria desses métodos não são eficazes, onde o desfecho do paciente é determinado pelo grau de exposição ao PQ<sup>(6,11)</sup>.

De acordo com estudos<sup>(12)</sup>, várias substâncias com ação antioxidante como a N-acetilcisteína, superóxido desmutase veiculada em lipossomas, vitamina C, vitamina E, e melatonina têm sido pesquisadas para esse propósito.

Em relação a taxa de redução de PQ após hemoperfusão (HP) e verificação *in vitro*, avaliaram que a depuração e eliminação geral de PQ na HP é maior do que na hemodiálise. Subsequentemente, eles realizaram HP em 105 pacientes com intoxicação aguda por PQ para avaliar a eliminação extracorpórea *in vivo*. A comparação da concentração de PQ no plasma antes e depois de quatro horas de tratamento com HP revelou que a taxa de eliminação foi significativamente alta no grupo de sobreviventes. Portanto, os autores demonstraram que a HP é um tratamento indispensável para pacientes com intoxicação aguda por PQ <sup>(13)</sup>.

Terapias de substituição renal contínua, como hemofiltração venosa contínua (HFVC), são utilizadas no tratamento de pacientes com insuficiência renal aguda e instabilidade cardiovascular considerando a eliminação de citocinas em excesso e inibição da liberação anormal de enzimas. Portanto, a combinação de HP com HFVC foi testada em diversos estudos com o intuito de melhorar o tratamento da intoxicação por PQ. Consideraram o efeito da combinação de HP com HFVC profilática em 80 pacientes com intoxicação por PQ. Embora o tempo até a morte após a ingestão tenha sido significativamente maior no grupo HP+HFVC do que no grupo HP, não foram observadas diferenças na taxa de mortalidade entre os dois grupos <sup>(14)</sup>.

A principal causa de morte do grupo HP foi o colapso circulatório precoce e do grupo HP-HFVC foi a insuficiência respiratória tardia. Com isso, os autores concluíram que a HFVC profilática após a HP pode prevenir a morte precoce causada por falência de vários órgãos, embora não pudesse impedir a fibrose pulmonar tardia. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade entre o tratamento HP+HFVC e HP isolado 28 dias após o envenenamento<sup>(14)</sup>.

Entretanto, o tempo médio de sobrevivência do grupo HP+HFVC foi significativamente maior que do grupo HP (média de 5,2 e 3,8 dias, respectivamente). Outro estudo que utilizou a combinação de HP com HFVC também não encontrou diferenças significativas entre os grupos em fatores prognósticos ou taxa de mortalidade. Todavia<sup>(10)</sup>, a terapia combinada com HP+HFVC pode prevenir a morte precoce e prolongar a duração da sobrevivência após intoxicação aguda por PQ para mais de quatro dias, em comparação com HP, oferecendo a oportunidade de tratamento adicional. A combinação de HP+HFVC pode impedir avanços na lesão pulmonar induzida por intoxicação aguda e prolongar o tempo de sobrevivência <sup>(15)</sup>.



O sistema de perfusão plasmática contínua (PPC) continha filtro simples ou filtro duplo dispostos em série para melhorar a eficiência da (PPC) na eliminação do PQ, sendo este tratamento realizado com 52 pacientes com intoxicação aguda grave por QP por ingestão oral. Os resultados mostraram que tanto o PPC de filtro duplo quanto o de filtro simples são eficientes em remover PQ do sangue. Entretanto, o PPC de filtro duplo foi mais eficiente na depuração do PQ e resultou em uma redução significativa da frequência de substituição do filtro, encurtando o tempo de perfusão <sup>(16)</sup>.

### Manejo clínico através de tratamento medicamentoso

Foi possível determinar a dosagem de manutenção de glutathione para pacientes que sofrem de lesão por espécies reativas de oxigênio (EROs) por intoxicação aguda por PQ. As EROs intracelular produzido pelo PQ foram suprimidas por glutathione extracelular em concentrações de 1-10 mM *in vitro*. Assim, foi demonstrado nesse estudo, de forma experimental, que a glutathione é um antioxidante promissor no tratamento de pacientes que sofrem de lesão aguda crítica mediada por espécies reativas de oxigênio, mas que estudos *in vivo* precisam comprovar a eficácia dessa estratégia <sup>(17)</sup>.

Após um estudo investigativo sobre os efeitos da nutrição parenteral, incluindo a emulsão de óleo de peixe ( $\omega$ -3) no estado nutricional, resposta inflamatória e prognóstico em 174 pacientes com intoxicação aguda por PQ, pôde-se observar dados onde a taxa de mortalidade foi mais baixa no grupo que recebeu óleo de peixe ( $\omega$ -3) do que no grupo controle (36,6 e 57,5%, respectivamente). Essa diminuição da mortalidade pode estar ligada aos efeitos hepáticos anti-inflamatórios e protetores do  $\omega$ -3. Foi verificado, nesse estudo, que uma nutrição parenteral utilizando a combinação de triglicerídeos de cadeia média e de cadeia longa com emulsão de óleo de peixe  $\omega$ -3, pode contribuir significativamente para o tratamento de intoxicação por PQ. Essa terapia atenua a resposta inflamatória, melhora o estado nutricional do paciente e a sobrevivência de pacientes com intoxicação aguda por PQ <sup>(18)</sup>.

Em uma pesquisa foi possível avaliar a eficácia de *Xuebijing*, um medicamento antioxidante tradicional chinês, associada ao tratamento convencional em pacientes com intoxicação por PQ. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber terapia convencional ou terapia suplementada com *Xuebijing* intravenoso. Vinte pacientes ambulatoriais foram recrutados do departamento ambulatorial para servir como controles. A combinação do tratamento convencional com *Xuebijing* aumentou significativamente a taxa de sobrevivência dos

pacientes. Trinta dias após o início do tratamento, 84,2% dos pacientes que receberam tratamento convencional e 47,1% do grupo suplementada com *Xuebijing* vieram a óbito. Portanto, a terapia intravenosa com *Xuebijing* pode funcionar para regular negativamente o TGF- $\beta$ 1, suprimindo assim a fibrose pulmonar induzida por PQ <sup>(19)</sup>.

Pesquisas<sup>(20)</sup>, apresentam dados sobre o desconforto respiratório agudo ser a principal causa de morte. O PQ gera rapidamente EROs que causam danos celulares via peroxidação lipídica, ativação do fator nuclear kappa-B, dano mitocondrial e apoptose em muitos órgãos. Portanto, a sobrevivência pode aumentar ao controlar a inflamação do tecido pulmonar. A pulsoterapia com metilprednisolona é conhecida como um forte tratamento anti-inflamatório na prática clínica. Já a ciclofosfamida exerce uma ampla gama de efeitos imunomoduladores que influenciam virtualmente todos os componentes da resposta imune celular e humoral e reduzem a gravidade da inflamação. Além disso, a leucopenia induzida por ciclofosfamida pode contribuir para reduzir as alterações inflamatórias pulmonares em pacientes com intoxicação por PQ <sup>(6)</sup>.

A utilização de ciclofosfamida e o metilprednisolona podem prevenir mais danos renais e hepáticos durante a internação, melhorando a sobrevida dos pacientes. A taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam o tratamento combinado foi 33,3% menor do que dos pacientes que receberam apenas o tratamento convencional <sup>(21)</sup>.

A efetividade da combinação de ciclofosfamida e metilprednisolona com o tratamento convencional foi avaliada em 47 pacientes com intoxicação moderada a grave por PQ. A taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de tratamento (25%) em comparação ao grupo controle (60,9%). A frequência de pacientes com hepatite e insuficiência renal foi significativamente menor no grupo que recebeu o tratamento combinado do que no grupo controle. Embora o tratamento combinado não tenha afetado significativamente a incidência de hepatite e insuficiência renal (18,1% e 33,3%, respectivamente), e menor frequência dessas complicações pode ter um efeito preventivo na incidência de morte. Além disso, a hipóxia foi significativamente menor no grupo que recebeu o tratamento combinado. Portanto, esses estudos corroboram que a pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona pode reduzir a hipóxia e a taxa de mortalidade em pacientes com envenenamento por PQ moderado a grave <sup>(22)</sup>.

Gawarammana *et al.* <sup>(20)</sup> determinaram os benefícios da adição do imunossupressor de ciclofosfamida, metilprednisolona e dexametasona ao tratamento padrão pacientes com intoxicação aguda por PQ. Houve um efeito favorável na curva de sobrevivência dos pacientes nas duas primeiras semanas. Entretanto, os autores não encontraram evidências de que altas doses dos imunossupressores ao tratamento padrão melhorasse a sobrevida em pacientes

envenenados por PQ após esse período. Portanto os mesmos autores sugerem que qualquer estudo futuro usando esteroides deve considerar a continuidade desse tratamento pelo período de cinco a seis semanas em que as mortes ocorrem.

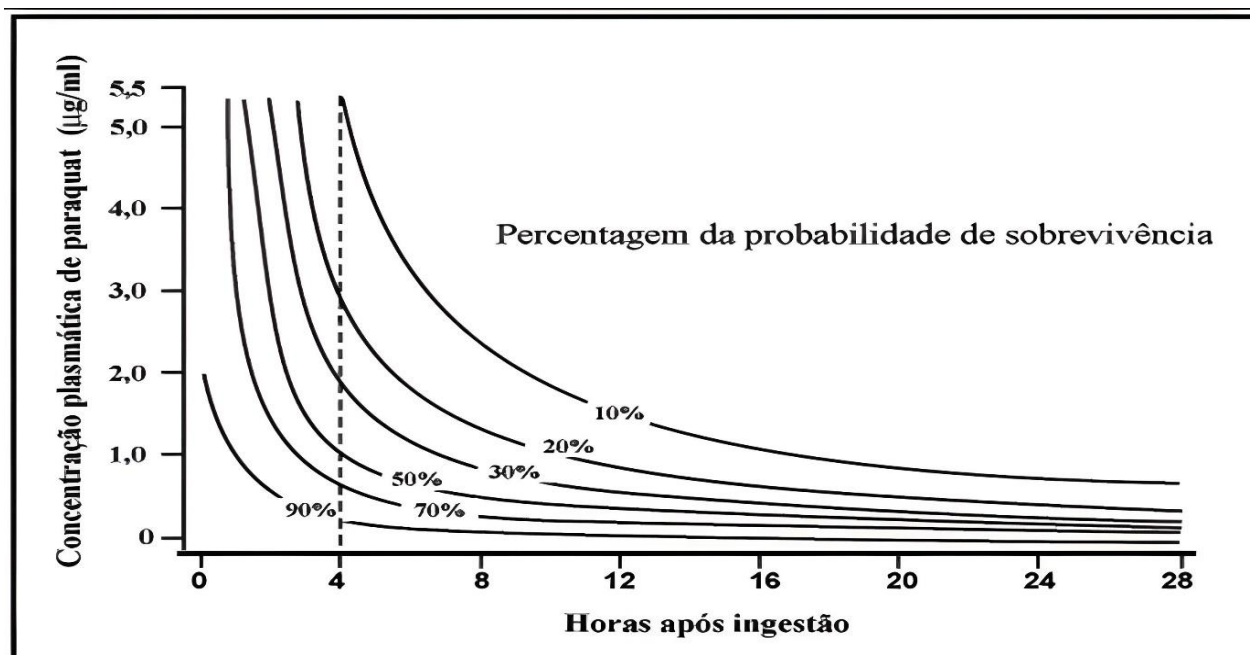
### Manejo clínico e prognóstico das vítimas de intoxicação por PQ

Embora muitos tratamentos tenham sido aplicados aos pacientes, incluindo adsorvente, hemoperfusão, antioxidante, terapia imunossupressora e suporte respiratório na prática clínica, a mortalidade ainda permanece muito alta. Portanto, preditores confiáveis e eficazes de prognóstico são fundamentais para a otimização do tratamento, da prática clínica, do planejamento de serviços de saúde e o desenvolvimento de futuras pesquisas clínicas sobre antídotos específicos e outras terapias <sup>(23)</sup>.

Até o momento, vários preditores prognósticos têm sido relatados para prever o resultado de intoxicação aguda por PQ, como concentração de PQ no plasma ou na urina dos pacientes, enzimas pancreáticas anormais, parâmetros hematológicos, volume de ingestão de PQ, fisiologia aguda e avaliação crônica da saúde medidos através do Sistema de pontuação de mortalidade estimada/*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE II), pontuação na avaliação sequencial de falência de órgãos/*Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). No entanto, esses indicadores acima apresentam deficiências para prever com precisão o prognóstico, devido à disponibilidade e confiabilidade limitadas. Atualmente, a concentração plasmática de PQ é o marcador de prognóstico potencial mais notável e consistente, com sensibilidade e especificidade aceitáveis que podem prever mortalidade <sup>(24,25)</sup>. No entanto, a medição da concentração plasmática de PQ não está disponível em muitos hospitais.

A probabilidade de sobrevivência do paciente depende da concentração de PQ e do tempo após sua ingestão. Quanto menor for a concentração plasmática de PQ quatro horas após a ingestão, maior será a probabilidade de recuperação do paciente <sup>(24)</sup>, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 - Percentual de probabilidade de sobrevivência após a ingestão de PQ correlacionando a concentração plasmática em  $\mu\text{g/l}$  e o tempo em horas após seu consumo.



Fonte: Schmitt <sup>(12)</sup>, adaptada pelos autores.

Analisados diversos marcadores que foram coletados de 96 pacientes intoxicados por PQ na chegada ao hospital, demonstraram que a contagem de leucócitos, a concentração de alanina aminotransferase, creatinina,  $\text{PaO}_2$  em ar ambiente e concentração plasmática de PQ foram significativamente maiores no grupo não-sobrevivente do que nos pacientes que sobreviveram. Os autores encontraram ainda uma forte relação entre a contagem de leucócitos e a sobrevivência de pacientes por até 90 dias<sup>(26)</sup>. Outros estudos, discorrem sobre a medição da contagem de leucócitos, que é um teste comum, de baixo custo e simples, pode ser útil para a avaliação de risco de intoxicação por PQ <sup>(24)</sup>.

Alguns autores <sup>(27)</sup> avaliaram se a creatinina seria eficiente no prognóstico de sobrevivência após a ingestão de PQ em 170 pacientes. Os pacientes que apresentaram um valor máximo de creatinina sérica e taxa máxima de crescimento de creatinina sérica mais altos apresentaram menores probabilidades de sobrevivência. Isso demonstra que esses dois parâmetros possuem um forte valor preditivo de mortalidade em pacientes com intoxicação aguda por PQ.

Estudos recentes indicam que os monócitos já são utilizados como biomarcadores prognósticos facilmente disponíveis e confiáveis em diversas situações. Realizaram investigaram a associação entre monócitos e prognóstico de intoxicação aguda por PQ. Ao todo, 41,3% dos 109

pacientes sobreviveram 90 dias após a intoxicação por PQ. A contagem de monócitos dos não-sobreviventes foi significativamente maior que a dos sobreviventes na chegada ao pronto-socorro. Além disso, a contagem de monócitos correlacionou-se positivamente com a concentração plasmática de PQ e negativamente com o tempo de sobrevida e a sobrevida em 90 dias. Portanto, os autores concluíram que a contagem elevada de monócitos na admissão do paciente é um fator preditivo para a sobrevida de pacientes intoxicados por PQ em 90 dias <sup>(26)</sup>.

## Conclusões

Conforme supracitado, observa-se o emprego de diversas terapias utilizadas no decorrer dos anos objetivando-se prevenir a morte precoce e prolongar a sobrevida e redução dos diversos danos orgânicos decorrentes após intoxicação aguda por PQ, algumas destas intervenções com efeitos relevantes em relação a outras. O uso de algumas terapias perfusionais, parenterais, biológicas e suporte respiratório apresentadas no decorrer do estudo, mostraram-se mais eficazes em relação a terapias convencionais.

Observou-se que a maior parte dos estudos vem sendo publicados na plataforma Pubmed, o que traz importante validação dos dados pesquisados, tornando os artigos mundialmente disponíveis e se consolidando em literatura científica de impacto, tornando-se importante fonte de pesquisa para estudos posteriores.

Apesar dos muitos tratamentos que tem sido aplicado no decorrer dos anos, as taxas de mortalidade ainda são altas, portanto a necessidade de preditores eficazes e confiáveis de prognóstico se fazem necessários para um tratamento otimizado da prática clínica, dos serviços de saúde e no desenvolvimento de futuras pesquisas clínicas que objetivem a busca por antídotos específicos e outras terapias eficazes.

## Referências

- 1 Lanaro R, Costa JL, Fernandes LCR, Resende RR, Tavares MFM. Detection of Paraquat in Oral Fluid, Plasma, and Urine by Capillary Electrophoresis for Diagnosis of Acute Poisoning. *J Anal Toxicol*. 2011 Jun 1; 35(5): 274–9.
- 2 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 Jan 10; 38(1): 13–71.
- 3 Fagundes MZ. Intoxicação espontânea pelo herbicida Clomazone em ovinos e reprodução experimental da Enfermidade. Universidade Federal do Pampa; 2013.



- 4 Nogué Xarau S, Dueñas Laita A. Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas. *Med Clin (Barc)*. 2000 Jan; 115(14): 546–8.
- 5 López Lago AM, Rivero Velasco C, Galban Rodríguez C, Mariño Rozados A, Piñeiro Sande N, Ferrer Vizoso E. Envenenamiento por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna*. 2002; 19(6): 310–2.
- 6 Alvarado EV. *Medicina Legal*. 2nd ed. México: 2017; 2017.
- 7 Viales López G. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Intoxicación por Paraquat. 2014; 31(2).
- 8 Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context - Enferm*. 2008 Dec; 17(4): 758–64.
- 9 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7): e1000097.
- 10 Gao Y, Zhang X, Yang Y, Li W. Early haemoperfusion with continuous venovenous haemofiltration improves survival of acute paraquat-poisoned patients. *J Int Med Res*. 2015 Feb 12; 43(1): 26–32.
- 11 Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. In: Li LR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
- 12 Schmitt GC, Paniz C, Grotto D, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Aspectos gerais e diagnóstico clínicolaboratorial da intoxicação por paraquat. *J Bras Patol e Med Lab*. 2006 Aug; 42(4): 235–43.
- 13 Hong S-Y, Yang J-O, Lee E-Y, Kim S-H. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health*. 2003 Feb; 19(1): 17–23.
- 14 Koo J-R, Kim J-C, Yoon J-W, Kim G-H, Jeon R-W, Kim H-J, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jan; 39(1): 55–9.
- 15 Peng L, Hong-tao Z, Yu-guang L, Jin H, Yue-qi L, Gong-jie L, et al. Studying the therapeutic effects of hemoperfusion with continuous venovenous hemofiltration in paraquat-poisoned patients by the ratio of residual normal lung in 3D-CT image. *BMC Emerg Med*. 2012 Dec 18;12(S1): A1.
- 16 Sun L, Yan P, Zhang Y, Wei L, Li G. Continuous plasma perfusion of dual cartridges in series: rationale and early clinical experience. *J Artif Organs*. 2016 Dec 13;19 (4): 378–82.
- 17 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 Feb; 34 (2): 368–73.
- 18 Meng Z, Dong Y, Gao H, Yao D, Gong Y, Meng Q, et al. The effects of  $\omega$ -3 fish oil emulsion-based parenteral nutrition plus combination treatment for acute paraquat poisoning. *J Int Med Res*. 2019 Feb 5; 47(2): 600–14.
- 19 Zheng X, Sun X, Ma P, Liu Z, Jiang N. Therapeutic potential of intravenous Xuebijing on transforming growth factor  $\beta$ 1 and procollagen type III peptide in patients with acute paraquat poisoning. *J Tradit Chinese Med*. 2012 Dec; 32(4).

- 20 Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F, Naser K, Jeganathan K, Ariyananada PL, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning – a randomised controlled trial. *Clin Toxicol*. 2018 Jul 3; 56(7): 633–9.
- 21 Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med*. 2008 Jul; 11(4): 387–91.
- 22 Ghorbani A, Masoumi K, Forouzan A, Rahmani A, Rahim F, Taeybi BT, et al. Effect of Pulse Therapy with Glucocorticoids and Cyclophosphamide in Patients with Paraquat Poisoning. *Hong Kong J Emerg Med*. 2015 Jul 11; 22(4): 235–40.
- 23 Min Y-G, Ahn JH, Chan YC, Ng SH, Tse ML, Lau FL, et al. Prediction of prognosis in acute paraquat poisoning using severity scoring system in emergency department. *Clin Toxicol*. 2011 Nov 14; 49(9): 840–5.
- 24 Feng S, Gao J, Li Y. A retrospective analysis of leucocyte count as a strong predictor of survival for patients with acute paraquat poisoning. Restani P, editor. *PLoS One*. 2018 Jul 25; 13(7): e0201200.
- 25 Feng M-X, Li Y-N, Ruan W-S, Lu Y-Q. Predictive value of the maximum serum creatinine value and growth rate in acute paraquat poisoning patients. *Sci Rep*. 2018 Dec 2; 8(1): 11587.
- 26 Zhao Y, Song YQ, Gao J, Feng SY, Li Y. Monocytes as an Early Predictor for Patients with Acute Paraquat Poisoning: A Retrospective Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 Jul 15; 2019: 1–7.
- 27 Hong S-Y, Gil H-W, Yang J-O, Lee E-Y, Kim H-K, Kim S-H, et al. Pharmacokinetics of Glutathione and Its Metabolites in Normal Subjects. *J Korean Med Sci*. 2005; 20(5): 721.