



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2009/2010

Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

**Redução das intoxicações mortais pelo paraquato:  
progressos e limitações na prevenção e no tratamento**

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

Redução das intoxicações mortais pelo paraquato:  
progressos e limitações na prevenção e no tratamento

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Toxicologia Médica**

**Trabalho efectuado sob a orientação de:**

**Prof. Daniel Filipe de Lima Moura**

**Segundo as normas da revista “Arquivos de  
Medicina”**

**Abril, 2010**

**FMUP**

**Nome:** Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

**Endereço electrónico:** m04029@med.up.pt

**Título da Monografia:**

Redução das intoxicações mortais pelo paraquato: progressos e limitações na prevenção e no tratamento

**Nome completo do Orientador:**

Daniel Filipe de Lima Moura

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:**

Toxicologia médica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

Eu, Cátia Vanessa Teixeira da Cunha, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801029, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

**REDUÇÃO DAS INTOXICAÇÕES MORTAIS PELO PARAQUATO: PROGRESSOS E  
LIMITAÇÕES NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO  
DECREASE IN LETHAL PARAQUAT INTOXICATIONS: PROGRESS AND LIMITATIONS  
OF PREVENTION AND TREATMENT**

Título abreviado: INTOXICAÇÕES POR PARAQUATO

**Cátia Vanessa Teixeira da Cunha**

**Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

**Correspondência**

Cátia Vanessa Teixeira da Cunha

Morada: Escalheira, Vila-Cova da Lixa, 4615-629 Lixa

Telefone: 964274662

E-mail: m04029@med.up.pt

**Agradecimentos**

Agradeço ao professor Daniel Moura do Instituto de Farmacologia e Terapêutica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, meu orientador, pela oportunidade de realizar este trabalho sob a sua orientação e acompanhamento. Toda a sua disponibilidade, com as suas sugestões e correcções foram vitais na elaboração deste trabalho.

Agradeço também aos professores Carlos Corrêa e José Ferreira Gomes do Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto a ajuda sobre a nomenclatura química das porfirinas, ao professor João Carlos Winck do Departamento de Pneumologia do Hospital de São João a ajuda sobre terminologia na área da Pneumologia, e ao professor Félix Carvalho do Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto o acesso a algumas fontes originais citadas neste trabalho.

**Contagem de palavras:**

Resumo: 233; Abstract: 221; Texto principal: 4998.

## ÍNDICE

<b>RESUMO .....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO PELO PARAQUATO .....</b>	<b>6</b>
<b>MODIFICAÇÃO DOS EFEITOS TECIDUAIS DO PARAQUATO.....</b>	<b>7</b>
<b>Medidas para reduzir a extensão da inflamação e da fibrose pulmonares .....</b>	<b>7</b>
<b>Papel adicional da dexametasona .....</b>	<b>9</b>
<b>Ventilação mecânica com NO.....</b>	<b>10</b>
<b>Salicilato de sódio: um antídoto eficaz? .....</b>	<b>10</b>
<b>Surfactante exógeno .....</b>	<b>11</b>
<b>Antioxidantes .....</b>	<b>11</b>
<b>AUMENTO DA ELIMINAÇÃO DO PARAQUATO: REMOÇÃO EXTRACORPORAL DO PARAQUATO .....</b>	<b>13</b>
<b>É POSSÍVEL RETIRAR O PARAQUATO DO MERCADO? HÁ ALTERNATIVAS MENOS TÓXICAS? .....</b>	<b>15</b>
<b>LIMITAR O ACESSO AO PARAQUATO .....</b>	<b>16</b>
<b>ALTERAÇÕES DAS FORMULAÇÕES DE PARAQUATO .....</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>
<b>FIGURAS.....</b>	<b>27</b>

## **RESUMO**

Há dezenas de milhar de mortes anualmente no mundo por intoxicação pelo herbicida paraquato, a maioria devida à ingestão do produto com intenção suicida. O paraquato constitui o principal agente de suicídio em muitos países subdesenvolvidos, o que se deve em parte à sua fácil acessibilidade, preço baixo, elevada toxicidade (letalidade entre 58 e 80%) e ausência de um antídoto eficaz. O principal órgão alvo da toxicidade deste herbicida é o pulmão, sendo a principal causa de morte a insuficiência respiratória resultante de fibrose pulmonar.

A sobrevivência depende sobretudo da dose ingerida e do tempo decorrido até o doente ser submetido a procedimentos médicos intensivos. Vários estudos têm sido realizados com o intuito de mudar esta realidade, sobretudo testando intervenções mais eficazes para aumentar a excreção do paraquato absorvido ou procurando fármacos capazes de modificar os seus efeitos teciduais pulmonares.

O paraquato já foi retirado em vários países com base na sua elevada toxicidade e ausência de um antídoto eficaz, gerando discussão acerca da viabilidade da proibição deste herbicida por todo o mundo. Outras soluções como a limitação do acesso aos locais de armazenamento do herbicida pelos agricultores e alterações na formulação comercializada do paraquato têm também sido apresentadas.

O objectivo desta monografia é relatar as soluções para a redução da mortalidade por intoxicação pelo paraquato e avaliar os progressos e limitações no tratamento das intoxicações e nas medidas para a sua prevenção.

**Palavras-chave:** paraquato, intoxicação, antídoto, tratamento.

## **ABSTRACT**

There are tens of thousands of deaths each year in the world due to poisoning with the herbicide paraquat, most of them caused by suicide. This toxic is the main suicidal agent in several developed countries due to its ease of access, low price, high toxicity (lethality 58-80%) and the lack of an effective antidote. Lungs are the main target of this herbicide and respiratory insufficiency due to pulmonary fibrosis is the main cause of death.

The survival is mostly dependent on the amount ingested and time elapsed until the patient is submitted to intensive medical care. Many studies have been trying to change this reality by testing more efficient interventions to increase the excretion of paraquat and by researching drugs able to change the pulmonary effects.

Paraquat has already been banned in several countries due to its high toxicity and to the lack of an antidote, giving rise to discussions on the viability of a worldwide ban. Other solutions have been suggested: better control in the access to safe stores of paraquat by crop workers and changes in the commercialized formulation of paraquat.

The main goal of this article is to report the solutions which have been tried to reduce the mortality by paraquat intoxication and to assess the advances and limitations in the treatment and prevention of paraquat poisoning.

**Keywords:** paraquat, intoxication, antidote, treatment.

## INTRODUÇÃO

O paraquato é a substância activa de um dos herbicidas mais usados no mundo, geralmente conhecido sob o nome comercial “Gramoxone”, aplicado em mais de 50 variedades de plantações em mais de 120 países e vendido há mais de 60 anos. Está classificado como “moderadamente perigoso” pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e como “extremamente perigoso” nos EUA e foi considerado um risco para a saúde pública em vários países [1, 2].

Há dezenas de milhar de mortes anualmente no mundo por intoxicação pelo paraquato, a maioria devida à ingestão do tóxico com intenção suicida [3, 4, 5]. Os pesticidas constituem o meio de suicídio mais frequente, sobretudo em áreas rurais de países em desenvolvimento [1]. Embora na globalidade os organofosforados sejam os agentes mais frequentemente ingeridos, o paraquato é o principal agente de suicídio em muitos países subdesenvolvidos [6]. Contribuem para este facto a fácil acessibilidade, o preço relativamente baixo, a ausência de antídoto eficaz e a toxicidade elevada (letalidade entre 58 e 80%, com base em diferentes estudos) [6]. A exposição profissional ao paraquato não acarreta perigo importante para a saúde se as precauções de utilização forem respeitadas [4].

Os dados relativos ao impacto do paraquato em Portugal são relativamente escassos. Dados do Instituto Nacional de Medicina Legal indicam que, entre os pesticidas, os insecticidas organofosforados constituem a classe mais importante nas intoxicações forenses (63%), seguida pelos herbicidas (33%) [7]. Dos herbicidas, o paraquato é o agente mais importante [7]. Um relatório da “Pesticide Action Network Europe” de 2007 revela que os casos de intoxicação pelo paraquato em Portugal são preocupantes, estando num crescendo [8].

Cerca de 5 a 20 % do paraquato ingerido é rapidamente absorvido no intestino delgado (76-90% eliminado nas fezes) e atinge um pico na concentração plasmática 2 horas após a ingestão [4, 5]. Não se liga às proteínas plasmáticas e tem um grande volume de distribuição. Tem uma fixação forte aos tecidos e é excretado pelos rins predominantemente na forma intacta. A depuração renal do paraquato é rápida, com um valor superior ao da creatinina, mas diminui na sequência da sua própria acção nefrotóxica [4, 5, 9].

A toxicidade do paraquato tem por base o ciclo de oxidações e reduções que o composto sofre, com depleção da dismutase do superóxido e formação de radicais livres [4]. Apesar da biotransformação não estar clara, a oxidação do NADPH e dos grupos tiólicos celulares e a lesão oxidativa de lípidos, proteínas e DNA podem explicar as lesões celulares causadas por este tóxico [5]. O principal órgão alvo da sua toxicidade é o pulmão e a principal causa de morte das intoxicações que provoca é a insuficiência respiratória resultante de fibrose pulmonar.

A dose letal está estimada em 15 a 20 ml de solução a 20% ingerida, embora haja casos fatais descritos com apenas 1 ml [4, 10]. O doseamento do paraquato na urina e no soro é importante para avaliar o grau de exposição e o prognóstico [4]. O prognóstico para cada caso pode ser estabelecido através do nomograma de Hart, que estabelece uma relação entre a concentração de paraquato no plasma, o tempo após a ingestão e a probabilidade de sobrevivência (Figura 1) [10, 11].

Os efeitos do paraquato são locais e sistêmicos, sendo os últimos os mais determinantes na sobrevivência do doente [5]. Assim, numa fase inicial, a ingestão de paraquato tem efeitos corrosivos no sistema digestivo, seguindo-se insuficiência renal e hepatocelular do 2º ao 5º dias e, se o doente sobreviver a esta fase, o desenvolvimento tardio de fibrose pulmonar, que pode ocorrer em dias a semanas e determina um mau prognóstico [5, 12].

O principal objectivo desta monografia é identificar progressos no tratamento da intoxicação por paraquato, na busca de um antídoto eficaz e na redução da elevada letalidade associada a esta intoxicação. Outras soluções alternativas para a redução do número de casos fatais (alterações na formulação do paraquato, aplicação de restrições ou mesmo proibição do seu uso e armazenamento mais seguro do herbicida) será também discutida.

## **TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO PELO PARAQUATO**

Numa revisão sobre intoxicação por paraquato, Dinis-Oliveira e colaboradores apresentaram um algoritmo de intervenção terapêutica face à intoxicação pelo paraquato [5]. Em síntese, o tratamento passa pela prevenção da absorção gastrointestinal, medidas de remoção extracorporal, medidas de suporte e prevenção da lesão pulmonar. Os autores concluíram que os tratamentos iniciais de eliminação extracorporal de paraquato se revelam ineficazes na melhoria do curso clínico pela

rapidez de início das lesões pulmonares, pelo que os tratamentos com efeito positivo no prognóstico devem remover rapidamente o paraquato do pulmão ou interromper a via tóxica antes da ocorrência de lesões pulmonares irreversíveis [5].

Os estudos mais recentes acerca de intervenções terapêuticas na intoxicação por paraquato incidem sobretudo sobre a modificação farmacológica dos seus efeitos teciduais pulmonares e sobre a aceleração da excreção do paraquato absorvido. A prevenção da absorção gástrica e a terapêutica geral de suporte estão relativamente bem estabelecidas (sendo de salientar a importância da sua aplicação precoce), pelo que não serão abordadas na presente monografia.

## **MODIFICAÇÃO DOS EFEITOS TECIDUAIS DO PARAQUATO**

### **Medidas para reduzir a extensão da inflamação e da fibrose pulmonares**

A principal causa de morte nas intoxicações pelo paraquato é a insuficiência respiratória por fibrose pulmonar. Esta resulta de uma resposta inflamatória à lesão pulmonar, mediada por factores de crescimento e citocinas, que leva ao excesso de produção e deposição de proteínas da matriz extracelular, como o colagénio, no interstício pulmonar [13, 14, 15, 16].

A terapêutica combinada de glicocorticóides e ciclofosfamida parece ter um papel importante no aumento da sobrevivência na intoxicação por paraquato, como tem vindo a ser sugerido por vários ensaios clínicos e relatos de casos. Um estudo prospectivo com dois anos de duração e 45 doentes admitidos por intoxicação por paraquato, num hospital no Irão, demonstrou que o tratamento com pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona pode ser eficaz na prevenção de insuficiência respiratória e na redução da mortalidade em doentes com intoxicação moderada a grave, bem como na prevenção de lesões renais e hepáticas [17]. Lin e colaboradores, num outro ensaio clínico prospectivo que incluiu 50 doentes, demonstraram também a eficácia do tratamento com esta associação de fármacos em pulsos em casos moderados a graves de intoxicação pelo paraquato, mas não nos casos fulminantes [18].

Num outro ensaio clínico, prospectivo e aleatorizado, pulsos de ciclofosfamida e metilprednisolona combinados com terapia contínua com dexametasona foram eficazes na redução da

mortalidade de doentes com intoxicação por paraquato com 50 a 90% de mortalidade prevista (segundo o nomograma de Hart) [19]. Há também relatos de casos clínicos que são sugestivos da eficácia do tratamento imunossupressor na intoxicação por paraquato com mais de 90% de probabilidade de morte [20]. Os estudos sugerem que o tratamento é seguro e bem tolerado [17, 18, 19, 20].

Embora não completamente elucidado, o mecanismo deste efeito terapêutico assenta na acção anti-inflamatória da metilprednisolona e da dexametasona e na acção imunossupressora da ciclofosfamida [12, 19]. Além de teoricamente reduzir todos os componentes da resposta imune celular e humoral e reduzir a gravidade da inflamação, a ciclofosfamida provoca leucopenia que pode contribuir para a redução das alterações inflamatórias pulmonares na intoxicação pelo paraquato [17].

Uma revisão sistemática de 2003 não encontrou prova de benefícios ou malefícios da imunossupressão na intoxicação pelo paraquato [21]. Pelo contrário, duas revisões de 2007 sugerem que a imunossupressão com glicocorticóides e ciclofosfamida pode reduzir a mortalidade por paraquato (1 em 4 doentes tratados com sucesso) [12, 22]. No entanto, atendendo à significativa heterogeneidade dos estudos e viéses de publicação, Agarwal e colaboradores alertam para a necessidade de um estudo controlado com distribuição aleatória de grandes dimensões para definir o papel da imunossupressão na intoxicação pelo paraquato [12].

Deste modo, apesar de alguma controvérsia, os dados mais recentes tendem a apontar para benefício desta terapêutica em casos moderados a graves de intoxicação, sobretudo quando estabelecida precocemente [22, 23]. O relato recente de um caso de aplicação deste tratamento 14 dias após a intoxicação por paraquato (70 ml de solução a 20%) com sucesso, sugere que mesmo quando tardio este tratamento deve ser levado a cabo [24].

O paraquato aumenta os níveis de hidroxiprolina (índice da síntese de glicogénio) no tecido pulmonar, o que reforça a relação entre o paraquato e a fibrose pulmonar [13, 15]. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como o captopril, enalapril e lisinopril, têm demonstrada capacidade de reduzir os níveis de hidroxiprolina e a acumulação de colagénio no tecido pulmonar em modelos animais, efeito que se pode explicar pela inibição do sistema renina-angiotensina, com

redução dos efeitos pró-fibróticos da angiotensina II [13, 15]. Não há contudo estudos animais ou humanos relativos ao efeito daqueles fármacos sobre a sobrevivência na intoxicação pelo paraquato.

Tendo em conta que a proteína de choque térmico HSP47 é um *chaperon* que participa na modificação pós-translacional de pró-colagénios durante a biossíntese de colagénio, Hagiwara e colaboradores investigaram o efeito do tratamento com oligonucleotídeos antissenso para a HSP47 em ratos a quem havia sido administrado paraquato, tendo verificado uma redução na fibrose pulmonar e um aumento da sobrevivência no grupo tratado (não se identificaram efeitos adversos) [14]. Os autores consideram que esta terapêutica poderá ser útil não só na fibrose pulmonar induzida pelo paraquato mas também noutros tipos de fibrose pulmonar intersticial [14]. Estudos prévios já haviam demonstrado a eficácia deste agente no tratamento da doença renal fibrótica [14].

Barrueto e colaboradores descreveram o tratamento bem sucedido de um homem que ingeriu paraquato em dose considerada fatal com metilprednisolona, dexametasona, ciclofosfamida, *N*-acetilcisteína, vitaminas C e E, hemodiálise intermitente, suplementos de oxigénio, e sirolimus (a partir do 12.º dia e durante 15 dias) para prevenir a fibrose pulmonar [16]. O sirolimus interfere com a resposta inflamatória ao inibir a proliferação de fibroblastos, mecanismo que é diferente do da ciclofosfamida e dos glicocorticóides [16]. Os autores consideram que a associação do sirolimus à ciclofosfamida e aos glicocorticóides pode ser benéfica na interrupção da progressão da fibrose pulmonar induzida pelo paraquato [16].

### **Papel adicional da dexametasona**

O paraquato sofre uma acumulação preferencial no pulmão, onde atinge concentrações 6 a 10 vezes superiores às do plasma, por intermédio de um sistema de captação de poliaminas com consumo de ATP [5, 25]. Dinis-Oliveira e colaboradores demonstraram, num estudo realizado em ratos, que a indução da síntese de novo da glicoproteína-P de membrana pela dexametasona confere uma forte protecção contra a toxicidade pulmonar do paraquato ao aumentar o seu efluxo a partir do pulmão [25]. Assim, este seria um efeito terapêutico adicional à já referida actividade anti-inflamatória da dexametasona nas intoxicações pelo paraquato.

Há autores que recomendam pulsos de dexametasona a iniciar o mais precocemente possível no tratamento da intoxicação por paraquato [25]. No entanto, a dose necessária de dexametasona para induzir a síntese de glicoproteína-P é alta (200 mg por via intravenosa durante 1 hora), pelo que esta intervenção terapêutica apenas deve ser realizada em seres humanos após uma avaliação cuidada da sua segurança em ensaios clínicos [25]. Além disso, poderá ser útil também a realização de outros estudos pré-clínicos dirigidos à procura de indutores da síntese de novo de glicoproteína-P mais específicos e mais potentes.

### **Ventilação mecânica com NO**

Há relatos de casos clínicos que apoiam um papel da inalação contínua de NO de longa duração no tratamento com sucesso da intoxicação por paraquato [26, 27, 28]. A inalação de NO reduz a produção de NO endógeno e inibe a produção de agentes causadores de lesão no pulmão, daí que a lesão pulmonar desencadeada pelo paraquato possa ser atenuada através da inalação de NO [29]. Considerando esta hipótese, Cho e colaboradores realizaram um estudo em ratos com lesão pulmonar induzida pelo paraquato, que demonstrou benefícios na sobrevivência, pela atenuação da peroxidação lipídica e da fibrose pulmonar, embora sem efeito significativo na lesão pulmonar inflamatória identificada histologicamente [29]. Os resultados sugerem que o NO tem acções antioxidante e antifibrótica.

Estudos adicionais são necessários. Um ensaio clínico multicêntrico internacional com um protocolo padrão poderia dar uma resposta mais definitiva em relação à eficácia deste tratamento [26, 27].

### **Salicilato de sódio: um antídoto eficaz?**

Recentemente, foi descoberto um promissor antídoto para o paraquato: o salicilato de sódio ou o seu pró-fármaco, o acetilsalicilato de lisina. Dinis-Oliveira e colaboradores têm nos últimos anos realizado uma série de estudos que demonstram não só a eficácia do salicilato de sódio no tratamento da intoxicação por paraquato em ratos, como têm apresentado mecanismos que justificam esse efeito benéfico (Figura 2) [30, 31, 32].

Um dos problemas associados ao salicilato de sódio é a inexistência de uma formulação terapêutica disponível contendo este fármaco para administração parentérica em seres humanos [33]. Num estudo mais recente, estes autores demonstraram que o acetilsalicilato de lisina, pró-fármaco do salicilato de sódio e facilmente disponível como fármaco de administração intravenosa em grande parte dos hospitais, deve ser considerado no tratamento hospitalar de intoxicação pelo paraquato, sendo necessário no entanto avaliar este tratamento em ensaios clínicos [33].

### **Surfactante exógeno**

A lesão pulmonar secundária à intoxicação por paraquato terá em parte uma relação com alterações funcionais do sistema surfactante dependentes da dose do herbicida. Tal foi demonstrado em estudos em ratos pela indução de edema intra-alveolar pelo paraquato, com elevação dos níveis de proteínas totais e da tensão mínima de superfície 24 horas após a intoxicação e redução dos níveis de fosfatidilcolina [34, 35, 36].

Em relação aos potenciais benefícios da terapêutica com surfactante exógeno, estudos demonstram melhoria nos níveis de gases sanguíneos e um atraso da mortalidade, dando tempo para um possível transplante pulmonar [35, 36]. So e colaboradores defendem que, inicialmente, a deficiência de surfactante deve ser tratada com suporte respiratório com picos de pressão elevados e pressão positiva no final da expiração. Quando a insuficiência respiratória está completamente desenvolvida, a instilação intratraqueal de surfactante exógeno pode normalizar completamente as trocas gasosas, pelo que este tratamento deve ser tido em conta perante a insuficiência respiratória grave na intoxicação por paraquato [35]. São necessários, no entanto, mais estudos e é ainda preciso estabelecer a dose, o tempo ideal para administração, bem como a preparação óptima do surfactante exógeno.

### **Antioxidantes**

Tendo em conta que o paraquato induz os seus efeitos tóxicos por mecanismos de *stress* oxidativo, vários investigadores têm atribuído especial atenção ao uso de antioxidantes como modalidade terapêutica nos casos de intoxicação.

Sob condições normais, a formação do anião superóxido induzida pelo paraquato é controlada pela dismutase do superóxido [5, 37]. A eficácia da administração de dismutase do superóxido na intoxicação pelo paraquato é controversa. Enquanto alguns estudos demonstram a sua eficácia, atribuída à capacidade de reduzir o anião superóxido, noutros a ausência de eficácia verificada foi atribuída à incapacidade de penetração nas células-alvo pelas suas propriedades físico-químicas (tamanho ou carga) [37]. Para ultrapassar este problema, Day e Crapo avaliaram a eficácia de um análogo de menor peso molecular da dismutase do superóxido, uma metaloporfirina – *meso*-5,10,15,20-tetraquis(*p*-carboxifenil)porfirina de manganês(III) (MnTBAP) - em modelos animais de intoxicação pelo paraquato, tendo verificado uma redução da lesão pulmonar associada [38].

O ácido ascórbico (vitamina C) e o alfa-tocoferol (vitamina E) têm potencial anti-oxidante, mas não se têm demonstrado eficazes na intoxicação pelo paraquato [37]. A ineficácia da vitamina E pode ser explicada em parte pela sua lenta difusão através das membranas celulares [37]. Para contornar esta limitação, o recurso à administração intratraqueal de antioxidantes na forma de lipossomas pode ser útil, permitindo aumentar rapidamente o sistema antioxidante pulmonar e reduzindo os efeitos tóxicos pulmonares induzidos pelo paraquato [37, 39, 40].

Há provas de que certos nutrientes podem modular a toxicidade do paraquato pela redução do *stress* oxidativo, como é o caso do ácido oleico, do ácido clorogénico e do ácido alfa-lipóico [41, 42, 43].

O aumento da sobrevivência de ratos intoxicados com paraquato tratados com anti-oxidante 1-fenil-3-metil-2-pirazolin-5-ona (MCI-186), bem como o facto de ser seguro e não interferir com as outras medidas de emergência, sugerem vantagens na sua administração imediata na sala de emergência [44]. No entanto, seria importante um estudo de coorte para provar os benefícios do MCI-186 no prognóstico da intoxicação por paraquato [44].

O ferro e outros metais de transição são importantes nos danos gerados por radicais livres, o que explica a eficácia em modelos animais e *in vitro* de quelantes como a desferroxamina e 3-hidroxipiridin-4-ona (CP 51) na redução da mortalidade causada pelo paraquato [37].

Outros estudos têm demonstrado que antioxidantes como a melatonina, os inibidores da xantina oxidase e a *N*-acetilcisteína podem reduzir a toxicidade por paraquato, mas a sua eficácia em

seres humanos permanece por esclarecer [37, 45, 46, 47]. O glutatião tem propriedades antioxidantes comprovadas, mas a rápida hidrólise e a incapacidade de atravessar membranas celulares constituem obstáculos à sua utilização [37].

## **AUMENTO DA ELIMINAÇÃO DO PARAQUATO: REMOÇÃO EXTRACORPORAL DO PARAQUATO**

O prognóstico dos doentes é essencialmente determinado pelo grau de exposição (concentração de paraquato no sangue). Mais de 90% do paraquato absorvido é eliminado pelos rins durante as primeiras 12 a 24 horas após a ingestão, mas, com a nefrotoxicidade induzida pelo próprio paraquato, a depuração diminui [9]. Nesta situação, métodos como a hemodiálise, a hemofiltração ou a hemoperfusão devem ser considerados [9, 48]. No entanto, coloca-se a questão de saber qual é a técnica de remoção extracorporal ideal na intoxicação por paraquato, o que é aliás matéria de debate também para outros tóxicos [49, 50]. O papel da hemocarboxperfusão tem sido alvo de controvérsia ao longo do tempo [51]. Há estudos recentes que têm demonstrado a sua eficácia e são vários os relatos de casos em que o sucesso do tratamento foi atribuído, pelo menos em parte, à hemocarboxperfusão [52, 53, 54].

Hampson e colaboradores demonstraram, com o recurso à intoxicação experimental por paraquato no Cão, que a hemoperfusão pode ser eficaz sobretudo quando administrada poucas horas após a ingestão e para doses de paraquato inferiores às que causam 100% de mortalidade [51]. Num estudo recente que incluiu 10 doentes com intoxicação aguda por paraquato, Kang e colaboradores verificaram que, à medida que a depuração da creatinina baixa, a eliminação do herbicida por hemoperfusão é tão ou mais eficaz que a eliminação renal [48]. Assim, esta deve ser realizada precocemente, especialmente perante deterioração precoce da função renal ou níveis plasmáticos elevados de paraquato [48]. Os mesmos autores já haviam demonstrado previamente não só a importância da hemocarboxperfusão (estudo de 105 doentes que realizaram 1 a 3 deglutições com a boca cheia de paraquato a 24,5% com intenção suicida) como a sua superioridade em relação à hemodiálise, superioridade essa que não deve excluir a aplicação da hemodiálise convencional quando a primeira não está disponível [55, 56].

Assim, há provas de que quando um doente se apresenta precocemente após a ingestão de paraquato (até 12 horas) a hemocarboperfusão deve ser realizada [48, 50, 51]. Um caso de eficácia da hemoperfusão realizada 4 dias após a ingestão de 2 g de paraquato sugere que esta técnica deve ser aplicada mesmo se iniciada tardiamente [54]. Num estudo que incluiu 31 casos de intoxicação por paraquato em Portugal, a hemocarboperfusão não reduziu a mortalidade [57]. Não obstante, é de salientar que, com base no nomograma de Hart, os casos fatais neste estudo apresentavam, com uma exceção, valores séricos do tóxico acima da faixa com indicação para a técnica, o que chama a atenção mais uma vez para o papel determinante da concentração sérica de paraquato no prognóstico dos doentes [48, 55, 57].

A hemoperfusão apresenta, no entanto, alguns problemas associados à sua aplicação que não podem ser ignorados: requer equipamento especializado e personalizado; o material é difícil de preparar e transportar; raramente está disponível 24 horas por dia; e causa alterações hematológicas [9, 50, 58]. Estudos realizados em cães demonstraram que a AK90 (máquina de hemodiálise convencional, com bomba de perfusão peristáltica) e o T-PLS – *Twin Pulse Life Support* (sistema de suporte cárdio-pulmonar, com bomba perfusora de sangue pulsátil) têm eficácias semelhantes na hemoperfusão na intoxicação por paraquato e que não há diferenças significativas nos parâmetros hemodinâmicos, químicos e hematológicos [9, 58]. Assim, o T-PLS pode ser usado como uma alternativa ao método convencional, com as vantagens de ser portátil, poder ser preparado rapidamente em caso de emergência e poder ser usado na ambulância, permitindo uma hemoperfusão precoce no caminho para o hospital (contrariamente à AK90, pesada para transporte e com um longo tempo de preparação) [9, 58]. A possibilidade da sua aplicação mais precoce ainda na ambulância poderá aumentar a sobrevivência dos doentes. É, no entanto, de salientar que estes estudos se baseiam em intoxicações experimentais no Cão, pelo que a eficácia clínica é desconhecida [9, 58].

Os níveis de paraquato atingem precocemente um pico plasmático, caindo depois rapidamente durante as 10 horas após a ingestão, devido à redistribuição tecidual [48, 49, 59]. Uma vez nos tecidos, apenas uma pequena porção de paraquato permanece no compartimento central, pelo que ocorre uma redistribuição a partir dos tecidos com um novo aumento nos níveis plasmáticos de paraquato [49, 59]. Assim, seria teoricamente vantajosa a realização de hemofiltração arteriovenosa contínua para reduzir

esse aumento secundário. A hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) tem um papel no tratamento da falência multiorgânica ao promover a estabilidade hemodinâmica e foi testada profilaticamente, após a realização inicial de hemoperfusão, em doentes que ingeriram paraquato com intenção suicida [49]. O estudo foi feito em 80 doentes que se tinham intoxicado com 1 a 3 deglutições com a boca cheia de solução concentrada a 20%. A hemoperfusão foi iniciada em 24 horas após a ingestão; 44 doentes foram tratados apenas com hemoperfusão e 36 com hemoperfusão e HVVC. A HVVC preveniu a morte precoce por colapso circulatório e prolongou a sobrevivência, mas mostrou-se incapaz de prevenir a morte tardia por insuficiência respiratória e não melhorou a sobrevivência geral na intoxicação aguda por paraquato [49]. Böhler e colaboradores descreveram um caso com sucesso de um doente submetido a hemoperfusão arteriovenosa contínua após a ingestão de 20 g de paraquato com intenção suicida [59]. Este método demonstrou-se eficaz na manutenção de níveis plasmáticos baixos de paraquato, com remoção do tóxico à medida que este é libertado dos tecidos para a circulação, reduzindo a sua acumulação pulmonar e podendo até promover a sua libertação deste órgão para o plasma [59].

## **É POSSÍVEL RETIRAR O PARAQUATO DO MERCADO? HÁ ALTERNATIVAS MENOS TÓXICAS?**

A elevada toxicidade do paraquato motivou a campanha “Stop Paraquat”, conduzida por organizações não governamentais, sindicatos e cientistas por todo o mundo, que visa banir o uso do paraquato [2]. Atendendo aos efeitos negativos na saúde humana, o Tribunal de Primeira Instância da União Europeia revogou em 2007 a autorização para o uso do paraquato previamente decidida pela Directiva da Comissão Europeia em 2003, numa altura em que o paraquato já havia sido banido em 13 países europeus e apresentava já uso restrito ou proibido em alguns países em desenvolvimento [2, 60]. O Regulamento de 7 de Janeiro de 2010 da Comissão Europeia dá cumprimento ao acordo do tribunal e anula a decisão prévia, do que resulta a proibição da utilização do paraquato como pesticida na União Europeia [60]. Em Portugal, o paraquato já não constava da lista de produtos fitofarmacêuticos com autorização de venda (lista actualizada a 7/ 8/ 2009) [61]. No entanto, em 2008 foi ainda responsável por 10% dos casos fatais de intoxicação por pesticidas [62]. Não obstante, esta

proibição é uma ponta do iceberg, já que as vendas deste químico na Europa representam apenas 8% do total [63, 64]. Nos EUA, América Latina e Ásia-Pacífico, a procura de paraquato pelos agricultores continua a aumentar. Portanto, a eliminação mundial do paraquato não parece estar para breve. A viabilidade do abandono por completo do paraquato permanece controversa. Se, por um lado, questionários aplicados quer a pequenos produtores quer a grandes companhias agrícolas demonstram que o abandono do paraquato é uma realidade não só desejável como já existente e economicamente viável, por outro lado, tal parece menos aceitável em países em desenvolvimento, mais pobres e mais dependes da actividade agrícola [2, 65].

A eliminação do paraquato implica a existência de alternativas igualmente eficazes e menos tóxicas. Outros herbicidas têm sido considerados, como é o caso do glifosato, classificado como “pouco perigoso” pela OMS e associado a uma mortalidade menor do que a verificada com o paraquato [2, 66]. No entanto, este herbicida também não apresenta antídoto eficaz. Assim, se por um lado, a substituição do paraquato por este herbicida implica uma aplicabilidade e eficácia do glifosato equivalentes ao paraquato, por outro lado o risco de intoxicações e mortes pelo novo herbicida, embora menor, não seria nulo. No futuro, as medidas de controlo não químico de ervas daninhas devem ser comparadas com o controlo químico [2]. Os herbicidas parecem ter vantagens económicas à primeira vista, mas esta poderá ser anulada pelos custos económicos da doença e pelo impacto ambiental [2].

## **LIMITAR O ACESSO AO PARAQUATO**

Num estudo realizado na Coreia verificou-se que apenas 38% dos doentes que tentam suicídio através da ingestão de paraquato escolhe este herbicida intencionalmente, ou seja, cerca de 2/3 dos casos ingerem paraquato simplesmente porque este está facilmente disponível quando tentam o suicídio [67]. Assim, medidas importantes poderão passar pela remoção dos pesticidas das habitações e o seu armazenamento em contentores fechados à chave [3]. Como os actos de auto-envenenamento intencional geralmente são actos impulsivos, dificultar o acesso aos produtos tóxicos através de um armazenamento mais seguro (como caixas de metal fechadas) constitui uma medida importante e, segundo um estudo efectuado no Sri Lanka, é aparentemente bem aceite e aplicada por agricultores,

embora com alguma redução no seu comprimento ao longo do tempo [68]. Este estudo não fornece provas do impacto desta medida na incidência de intoxicações fatais ou não fatais, mas a adesão verificada é a favor de uma possível eficácia [68].

## **ALTERAÇÕES DAS FORMULAÇÕES DE PARAQUATO**

Para tornar a formulação de paraquato mais segura, além da adição de um corante azul e de um agente que confere um odor forte para evitar a ingestão acidental, foi também adicionado em 1977 um potente emético (PP796). O PP796 é um inibidor de fosfodiesterase e actua no centro do vómito a nível cerebral onde a elevação do AMPc desencadeia o encerramento do piloro e a acção da musculatura para expelir o conteúdo gástrico através do esófago [69]. No entanto, há alguma controvérsia em relação às vantagens da adição do agente emético. Conso referiu que a adição de emético promove uma redução da gravidade da intoxicação aguda por paraquato [70]. Noutro estudo é referido que a ingestão de formulações contendo o agente emético tem maior probabilidade de ser seguida de vómito espontâneo após 30 minutos do que as formulações sem emético, mas salientando a ausência de provas definitivas de benefício reveladas por melhor prognóstico dos doentes [71]. Além dos benefícios não estarem completamente estabelecidos, Noguchi e colaboradores apontam para a possibilidade de efeitos negativos, ao demonstrarem que o emético causava falência cárdio-respiratória em ratos [72].

Em 2004 foi introduzida no Sri Lanka uma nova formulação de paraquato, “Gramoxone Inteon”, na tentativa de reduzir a elevada letalidade associada à ingestão deste herbicida, ao reduzir a sua absorção gastrointestinal. Nesta nova formulação foi aumentada a quantidade de emético e adicionados alginato (produto natural extraído das algas marítimas) e sulfato de magnésio como purgante osmótico [69, 73]. O alginato gelifica no ambiente ácido gástrico, potencialmente atrasando o esvaziamento gástrico e dando mais tempo disponível para a actuação eficaz do emético [69, 73]. Por sua vez, a adição de sulfato de magnésio pode reduzir a absorção de paraquato ao aumentar a rapidez de passagem do restante paraquato através do intestino delgado [73]. Um estudo prospectivo de 586 doentes que ingeriram paraquato no Sri Lanka demonstrou um aumento na sobrevivência aos 3 meses de 27,1% nos doentes que ingeriram a fórmula padrão para 36,7% nos que ingeriram a formulação

com alginato, bem como o aumento do tempo médio de morte de 0,9 dias para 1,5 dias [73]. Bateman aponta, no entanto, alguma inconsistência ao estudo previamente referido [65]. Em relação ao alginato refere que os eméticos actuam predominantemente após absorção passiva no intestino delgado e que essa absorção é necessariamente coincidente com a captação activa de paraquato no intestino delgado, acrescentando que os eméticos também alteram a motilidade intestinal ao induzir peristalse reversa. Em relação ao sulfato de magnésio refere que, sendo a captação intestinal de paraquato rápida, o seu efeito purgativo poderá não trazer grande benefício. Heylings e colaboradores, num estudo acerca do papel do alginato na nova formulação de paraquato, demonstraram *in vitro* e *in vivo* o seu papel na redução de absorção de paraquato, com redução dos níveis plasmáticos [69]. Um aspecto importante deste estudo é a selecção de um animal sem reflexo de vômito, o Coelho, para os estudos *in vivo*, o que, por um lado, confere a possibilidade de uma redução ainda mais marcada na absorção de paraquato se se contar com o reflexo do vômito e, por outro lado, aponta para outros mecanismos de acção do alginato na redução da absorção de paraquato além do aumento do tempo de esvaziamento gástrico (Figura 3) [69].

Apesar da redução da toxicidade com a nova formulação, a taxa de letalidade continua elevada (63,3%), pelo que outras medidas são fundamentais [73]. Preparações mais diluídas e o uso de alginato para gelificar o concentrado dificultando a sua deglutição são outras das sugestões [65].

## CONCLUSÃO

Até ao momento não existe um antídoto bem estabelecido para o paraquato e a sobrevivência depende sobretudo da dose ingerida e do tempo decorrido até o doente ser submetido a procedimentos médicos intensivos. Os estudos *in vitro* e em modelos animais com salicilato de sódio e, sobretudo, com acetilsalicilato de lisina, são promissores. No entanto, há necessidade de avaliação da sua eficácia clínica em seres humanos. Perante a eficácia limitada do tratamento, outras soluções para reduzir a mortalidade associada ao paraquato, limitar o acesso a este herbicida e promover alterações na formulação do composto, têm vindo a ser tentadas, embora a sua eficácia seja também limitada. Banir o uso global de paraquato seria, sem dúvida, uma solução mais radical, mas as controvérsias sobre a

subsistência alimentar e económica das populações muito carenciadas necessitam ainda de uma conclusão clara.

## REFERÊNCIAS

- [1] Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: Systematic review. *BMC Public Health* 2007; 7:357.
- [2] Stop Paraquat, Berne Declaration. Disponível em: URL: <http://www.evb.ch/en/f87.html>. Acedido em Setembro, 2009.
- [3] Dawson A, Buckley N. Integrating approaches to paraquat poisoning. *Ceylon Med J* 2007; 52:45-7.
- [4] Serra A, Domingos F, Martins-Prata M. Intoxicação por paraquat. *Acta Med Port* 2003; 16:25-32.
- [5] 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; 38:13-71.
- [6] PAN Germany. Paraquat and suicide. The highly toxic pesticide paraquat is used as a major suicide agent in many developing countries. 2003. Disponível em: URL: [http://www.pan-germany.org/download/fact\\_paraquat2.pdf](http://www.pan-germany.org/download/fact_paraquat2.pdf). Acedido em Novembro, 2009.
- [7] Teixeira H, Proença P, Alvarenga M, Oliveira M, Marques EP, Vieira DN. Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: 3 years of analysis. *Forensic Sci Int* 2004; 143:199-204.
- [8] PAN Europe. Paraquat poisoning incidents in Portugal. Disponível em: URL: <http://www.pan-europe.info/Resources/Policy/Archive/Paraquat%20EFSA-MEP03-04-2007.pdf>. Acedido em Outubro, 2009.
- [9] Suh GJ, Lee CC, Jo IJ, Shin SD, Lee JC, Min BG, Singer AJ. Hemoperfusion using dual pulsatile pump in paraquat poisoning. *Am J Emerg Med* 2008; 26:641-8.
- [10] Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, Buckley NA. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM* 2009; 102:251-9.
- [11] Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognosis significance of plasma concentrations. *Lancet* 1984; 2: 1222-3.
- [12] Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J* 2007; 48:1000-5.

- [13] Mohammadi-Karakani A, Ghazi-Khansari M, Sotoudeh M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 367:170-4.
- [14] Hagiwara S, Iwasaka H, Matsumoto S, Noguchi T. An antisense oligonucleotide to HSP47 inhibits paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *Toxicology* 2007; 236:199-207
- [15] 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; 27:342-9.
- [16] Barrueto F, Lee C, Pajoumand M, Yeung SY, Starr PE. Use of sirolimus in a case of severe paraquat poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46:778-9.
- [17] Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med* 2008; 11:387-91.
- [18] 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 Care Med* 1999; 159:357-60.
- [19] Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34:368-7.
- [20] Chen GH, Lin JL, Huang YK. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2002; 30:2584-7.
- [21] Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *QJM* 2003; 96:809-24.
- [22] Martín-Rubí JC, Marruecos-Sant L, Palomar-Martínez M, Martínez-Escobar S. Tratamiento inmunosupresor en las intoxicaciones por paraquat. *Med Intensiva* 2007; 31:331-4.
- [23] Dinis-Oliveira RJ, Sarmiento A, Reis P, Amaro A, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Acute paraquat poisoning: report of a survival case following intake of a potential lethal dose. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:537-40.

- [24] Descatha A, Mégarbane B, Garcia V, Baud F. Delayed immunosuppressive treatment in life-threatening paraquat ingestion: a case report. *J Med Toxicol* 2009; 5:76-9.
- [25] Dinis-Oliveira RJ, Remião F, Duarte JA, Ferreira R, Sánchez Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. P-glycoprotein induction: an antidotal pathway for paraquat-induced lung toxicity. *Free Radic Biol Med* 2006; 41:1213-24.
- [26] Eisenman A, Armali Z, Raikhlin-Eisenkraft B, Bentur L, Bentur Y, Guralnik L, Enat R. Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:575-84.
- [27] Hall AH. Nitric oxide inhalation for paraquat-surviving both poisoning and therapy? *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36:585-6.
- [28] Köppel C, von Wissmann C, Barckow D, Rossaint R, Falke K, Stoltenburg-Didinger G, Schnoy N. Inhaled Nitric Oxide in Advanced Paraquat Intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:205-14.
- [29] Cho JH, Yang DK, Kim L, Ryu JS, Lee HL, Lim CM, Koh YS. Inhaled nitric oxide improves the survival of the paraquat-injured rats. *Vascul Pharmacol* 2005; 42:171-8.
- [30] Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, Carvalho F. Full survival of paraquat-exposed rats after treatment with sodium salicylate. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1017-28.
- [31] Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, Duarte JA, Ferreira R, Sánchez Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. Sodium salicylate prevents paraquat-induced apoptosis in the rat lung. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:48-61.
- [32] Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Ferreira AC, Silva AM, Afonso C, Bastos ML, Remião F, Duarte JA, Carvalho F. Reactivity of paraquat with sodium salicylate: Formation of stable complexes. *Toxicology* 2008; 249:130-9.
- [33] 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; 255:187-93.
- [34] Silva MF, Saldiva PH. Paraquat poisoning: an experimental model of dose-dependent acute lung injury due to surfactant dysfunction. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31:445-50
- [35] So KL, de Buijzer E, Gommers D, Kaisers U, van Genderen PJ, Lachmann B. Surfactant therapy restores gas exchange in lungs injury due to paraquat intoxication in rats. *Eur Respir J* 1998; 12:284-7.

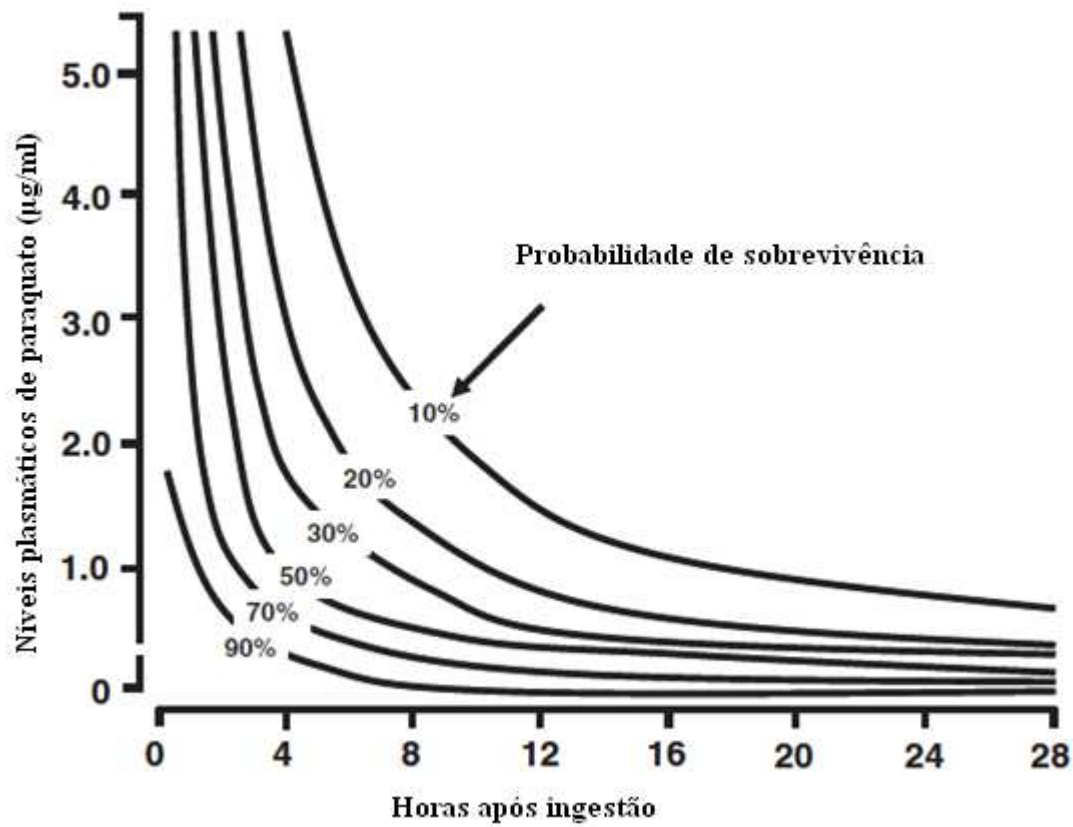
- [36] Chen CM, Lua AC. Lung toxicity of paraquat in the rat. *J Toxicol Environ Health A* 2000; 60:477-87.
- [37] Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 2002; 180:65-77.
- [38] Day BJ, Crapo JD. A metalloporphyrin superoxide dismutase mimetic protects against paraquat-induced lung injury in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 140:94-100.
- [39] Suntres ZE, Shek PN. Liposomal alpha-tocopherol alleviates the progression of paraquat-induced lung damage. *J Drug Target* 1995; 2:493-500.
- [40] Suntres ZE, Shek PN. Intratracheally administered liposomal alpha-tocopherol protects the lung against long-term toxic effects of paraquat. *Biomed Environ Sci* 1995; 8:289-300.
- [41] Fritz KL, Nelson TL, Ruiz-Velasco V, Mercurio SD. Acute intramuscular injection of oils or the oleic acid component protects mice against paraquat lethality. *J Nutr* 1994; 124:425-9.
- [42] Tsuchiya T, Suzuki O, Igarashi K. Protective effects of chlorogenic acid on paraquat-induced oxidative stress in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60:765-8.
- [43] Dudka J. Decrease in NADPH-cytochrome P450 reductase activity of the human heart, liver and lungs in the presence of alpha-lipoic acid. *Ann Nutr Metab* 2006; 50:121-5.
- [44] Saibara T, Toda K, Wakatsuki A, Ogawa Y, Ono M, Onishi S. Protective effect of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, a free radical scavenger, on acute toxicity of paraquat in mice. *Toxicol Lett* 2003; 143:51-4.
- [45] Matsubara M, Yamagami K, Kitazawa Y, Kawamoto K, Tanaka T. Paraquat cause S-phase arrest of rat liver and lung cells in vitro. *Arch Toxicol* 1996; 70:514-8.
- [46] Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, Hara M, Chen L, Nisticò G. Paraquat toxicity and oxidative damage. Reduction by melatonin. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:1095-9.
- [47] Melchiorri D, Ortiz GG, Reiter RJ, Sewerynek E, Daniels WM, Pablos MI, Nisticò G. Melatonin reduces paraquat-induced genotoxicity in mice. *Toxicol Lett* 1998; 95:103-8.
- [48] Kang MS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci* 2009; 24 Suppl:S156-60.

- [49] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, Kim GH, Jeon RW, Kim HJ, Chae DW, Noh JW. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:55-9.
- [50] Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial* 2006; 19:358-62.
- [51] Hampson EC, Effenev DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254:732-40.
- [52] Lopez AM, Rivero C, Galban C, Marino A, Pineiro N, Ferrer E. Envenenamiento por paraquat y hemoperfusión con carbón activado. *An Med Interna* 2002; 19:310-2.
- [53] Jenq CC, Wu CD, Lin JL. Mother and fetus both survive from severe paraquat intoxication. *Clin Toxicol* 2005; 43:291-5.
- [54] 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; 8:570-1.
- [55] Hong SY, Yang JO, Lee EY, Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health* 2003; 19:17-23.
- [56] Drault JN, Baelen E, Mehdaoui H, Delord JM, Flament F. Intoxication grave par le paraquat. Évolution favorable après traitement par acétylcystéine et hémodialyse précoce. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18:534-7
- [57] Castro R, Prata C, Oliveira L, Carvalho MJ, Santos J, Carvalho F, Morgado T. Intoxicação por PQ e terapêutica com hemocarboperfusão. *Acta Med Port* 2005; 18:423-32
- [58] Lee JC, Park CY, Choi SW, Kim JC, Lim KM, Kim K, Jung SK, Kwak YH, Shin SD, Jo IJ, Suh GJ, Min BG. Comparison of a pulsatile blood pump and a peristaltic roller pump during hemoperfusion treatment in a canine model of paraquat poisoning. *Artif Organs* 2008; 32:541-6.
- [59] Böhler J, Riegel W, Keller E, Logemann E, Just H, Schollmeyer PJ. Continuous arteriovenous haemoperfusion (CAVHP) for treatment of paraquat poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:875-8.
- [60] Jornal Oficial da União Europeia de 9/1/2007, p. 6/1-6/5.

- [61] Listagem de produtos fitofarmacêuticos com autorização de venda em Portugal. 2009. Disponível em: URL: [http://www.aiho.pt/docs/Lista%20produtos%20venda%20autorizada%20pc\\_Ago.09.pdf](http://www.aiho.pt/docs/Lista%20produtos%20venda%20autorizada%20pc_Ago.09.pdf). Acedido em Fevereiro, 2010.
- [62] Dinis-Oliveira RJ, Pinho P, Santos L, Teixeira H, Magalhães T, Santos A, Bastos M, Remião F, Duarte J, Carvalho F. Postmortem analysis unveils the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications. *Plos One* 2009; 4:e7149
- [63] Salgueiro F. Incertezas e progressos no tratamento da intoxicação com os herbicidas mais comuns e perigosos. Tese de Mestrado Integrado em Medicina 2008. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- [64] Cannel E. Paraquat: towards a global ban? *Pesticide News* 77 2007, Setembro.
- [65] Bateman DN. New formulation of paraquat: a step forward but in the wrong direction? *PLoS Med.* 2008; 5:e58.
- [66] Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev* 2004; 23:159-67
- [67] Seok SJ, Gil HW, Jeong DS, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Paraquat intoxication in subjects who attempt suicide: Why they chose paraquat. *Korean J Intern Med.* 2009; 24:247-51.
- [68] Hawton K, Ratnayake L, Simkin S, Harriss L, Scott V. Evaluation of acceptability and use of lockable storage devices for pesticides in Sri Lanka that might assist in prevention of self-poisoning. *BMC Public Health* 2009; 9:69.
- [69] Heylings JR, Farnworth MJ, Swain CM, Clapp MJ, Elliott BM. Identification of an alginate-based formulation of paraquat to reduce the exposure of the herbicide following oral ingestion. *Toxicology* 2007; 241:1-10.
- [70] Conso F. Paraquat poisoning: Experience of poison control centers in France. *Vet Hum Toxicol* 1979; 21 Suppl:112-3.
- [71] Meredith TJ, Vale JA. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption. *Hum Toxicol* 1987; 6:49-55.
- [72] Noguchi N, Misawa S, Tsuchiya S, Yamamoto H, Naito H. Cardio-respiratory effects of paraquat with or without emetics on Wistar rats. *Vet Hum Toxicol* 1985; 27:508-10.

[73] Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, Eddleston M, Berry DJ, Tomenson JA, Buckley NA, Jayamanne S, Gunnell D, Dawson A. Improvement in survival after paraquat ingestion following introduction of a new formulation in Sri Lanka. *PLoS Med* 2008; 5:e49.

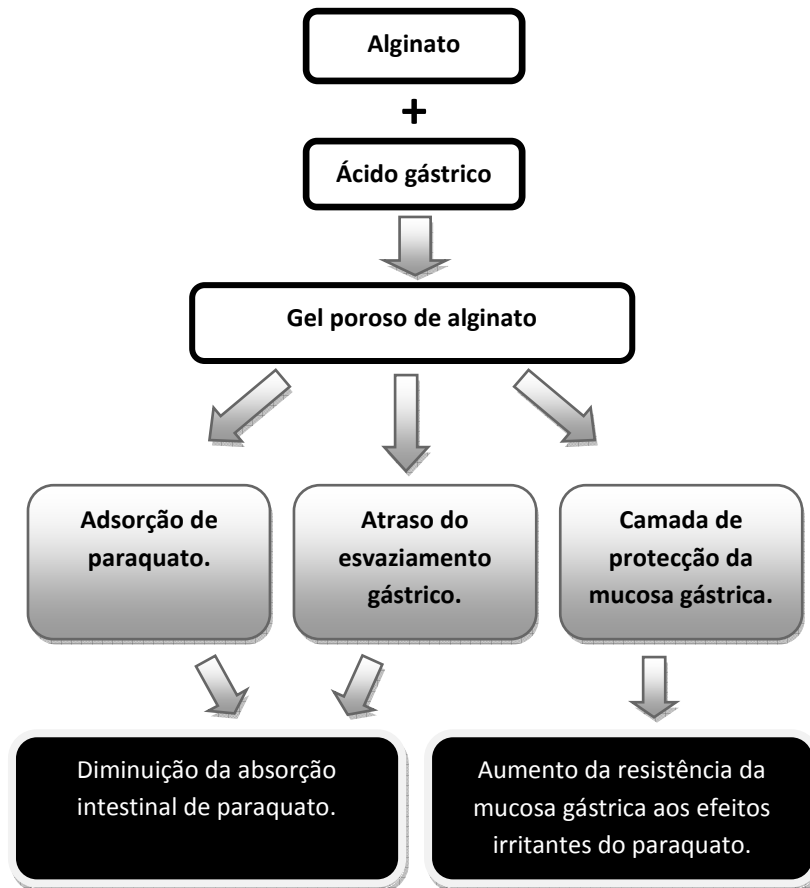
## FIGURAS



**Figura 1.** Prognóstico na intoxicação por paraquato. Nomograma de Hart, traduzido e adaptado, demonstrando a relação entre as concentrações plasmáticas de paraquato ( $\mu\text{g/ml}$ ), o tempo após a ingestão e a probabilidade de sobrevivência [11].



**Figura 2.** Mecanismos de acção do salicilato de sódio na redução da toxicidade induzida pelo paraquato [5, 30, 31, 32].



**Figura 3.** Representação gráfica do papel do alginato na redução da absorção do paraquato [69].