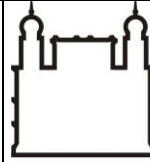




Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Gerência Geral de Toxicologia



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

NOTA TÉCNICA

REAVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO INGREDIENTE ATIVO PARAQUATE

1. Apresentação
2. Introdução e Motivações para Reavaliação
 - 2.1 Identidade química e propriedades físico-químicas
 - 2.2 Produção e uso
 - 2.3 Relevância para a saúde pública
 - 2.4 Implicações para a saúde ambiental
3. Toxicocinética
 - 3.1 Vias de absorção
 - 3.2 Distribuição
 - 3.3 Biotransformação
 - 3.4 Excreção
4. Avaliação toxicológica
 - 4.1 Aspectos gerais das manifestações clínicas em seres humanos
 - 4.2 Toxicidade aguda
 - 4.2.1 Diagnóstico e tratamento
 - 4.3 Toxicidade crônica
 - 4.3.1 Estudos de carcinogenicidade e genotoxicidade
 - 4.3.1.1 Carcinogenicidade
 - 4.3.1.2 Genotoxicidade
 - 4.4 Toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutivo e desenvolvimento
 - 4.4.1 Toxicidade sobre o sistema endócrino
 - 4.4.2 Efeitos adversos sobre o sistema reprodutivo
 - 4.4.2.1 Estudos experimentais
 - 4.4.2.2 Estudos epidemiológicos
 - 4.4.3 Efeitos adversos sobre o desenvolvimento
 - 4.5 Neurotoxicidade
 - 4.5.1 Mecanismos de ação
 - 4.5.2 Manifestações clínicas
 - 4.5.3 Estudos em seres humanos
 - 4.5.4 Estudos experimentais de neurotoxicidade
 - 4.6 Imunotoxicidade
5. Aspectos regulatórios – a situação internacional do registro do paraquate
6. Conclusões e Recomendações
7. Referências Bibliográficas
8. Apêndice

1. Apresentação e motivações para reavaliação

A Nota Técnica visa cumprir uma das etapas da reavaliação toxicológica, prevista na RDC nº 10/2008 e detalhada na RDC nº 48/2008. Esta nota foi elaborada pelos especialistas da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ.

A partir da data de sua publicação, a mesma ficará em Consulta Pública por **60 dias** conforme disposto na RDC nº 48/2008, e as contribuições, após consolidadas, serão analisadas conjuntamente pela comissão de reavaliação integrada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), IBAMA (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis) e MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento).

O controle da produção, da comercialização e do emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para a vida, para a qualidade de vida e para o meio ambiente, são incumbências do Poder Público, atribuídas pelo artigo 225 da Constituição Federal, e regulamentado no caso específico dos agrotóxicos, pela Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989.

De acordo com a Lei nº 7.802/89, os agrotóxicos, como o nome aduz, são substâncias que comportam risco à vida e à saúde, tanto para os trabalhadores expostos a essas substâncias, quanto para os consumidores de culturas tratadas e para a população em geral. Estes produtos necessitam de uma detalhada avaliação para obtenção de registro, a qual é procedida pelos Ministérios da Agricultura, da Saúde e do Meio Ambiente, cada um em suas respectivas áreas de atuação.

O legislador reconheceu a possibilidade de efeitos danosos dos agrotóxicos ao estabelecer, no § 6º do art. 3º da Lei nº 7.802/89, as proibições de registro. Dessa forma os agrotóxicos, para a obtenção do registro, são avaliados quanto aos impactos à saúde humana e ao meio ambiente e com relação à eficácia agronômica.

A ANVISA é o órgão responsável no âmbito do Ministério da Saúde pela avaliação da toxicidade dos agrotóxicos e seus impactos à saúde humana; emite o parecer toxicológico favorável ou desfavorável à concessão do registro pelo Ministério da Agricultura. Os estudos exigidos para efetuar a avaliação toxicológica dos agrotóxicos seguem parâmetros e metodologias adotadas internacionalmente, em

particular pela ONU/OMS – Organização Mundial de Saúde, OECD – Organization for Economic Co-operation and Development, USA/EPA – Environmental Protection Agency e ONU/FAO – Food and Agriculture Organization. A avaliação toxicológica leva também em conta as condições brasileiras de uso e consumo de culturas tratadas com agrotóxicos e o impacto desses produtos na saúde humana de trabalhadores e consumidores.

No Brasil, uma vez concedido o registro de determinado agrotóxico, este possui validade *ad eternum*, sem previsão de qualquer prazo para renovação ou revalidação do mesmo, até que os órgãos reguladores decidam reavaliá-lo. O conhecimento técnico científico sobre os ingredientes ativos e especialmente sobre o surgimento de perigos e riscos associados ao uso é dinâmico e pode apresentar novas evidências impondo a reavaliação toxicológica e de efeitos sobre a saúde e ao ambiente. A Lei nº 7.802/89 e o Decreto nº 4.074/02 amparam este procedimento.

Em relação aos aspectos toxicológicos, a reavaliação de agrotóxicos ocorre quando há alguma indicação de perigo ou risco à saúde humana, em comparação a avaliação feita para a concessão de registro. As novas evidências podem ser apresentadas mediante novos estudos e pelo avanço dos conhecimentos científicos. Alertas em função de observações epidemiológicas, clínicas ou por eventuais acidentes podem servir como evidências, mesmo quando os estudos experimentais conduzidos em animais de laboratório não são suficientes para concluir sobre a nocividade do produto técnico em humanos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), diante de alertas de efeitos adversos do Paraquate, que se configuram dentre os proibitivos de registro, publicou a reavaliação deste produto técnico cuja análise é o objeto da presente nota técnica.

De acordo com a RDC 10/2008, estudos demonstram que o ingrediente ativo Paraquate está associado à alta toxicidade aguda e crônica.

2.1 Identidade química e propriedades físico-químicas

O herbicida paraquate é um representante do grupo químico biperidílio, sendo um sólido incolor e cristalino, não volátil, nem explosivo ou inflamável em solução aquosa.

É corrosivo para metais e estável em solução ácida ou neutra, mas se hidrolisa facilmente em meio alcalino (SERRA; DOMINGOS; PRATA, 2003).

O paraquate é um agrotóxico classificado como extremamente tóxico (classe I) segundo a Portaria 3/1992. Em animais, a dose letal média (DL_{50}) oral varia de 22 a 262 mg/kg, de acordo com a espécie (ECOBICHON, 1996). É corrosivo para pele e mucosas em soluções concentradas. Após ingestão e absorção intestinal acarreta lesões hepáticas, renais; acumula-se nos tecidos pulmonares e provoca fibrose progressiva e parenquimatização pulmonar (alveolite obliterante). A dose de 2 a 4g por via oral do produto pode causar a morte (BRASIL, 2009b).

Nome técnico ou comum: Paraquate

Sinônimo mais comum: Gramoxone (TN)

Nome químico: 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinium

CAS: 4685-14-7

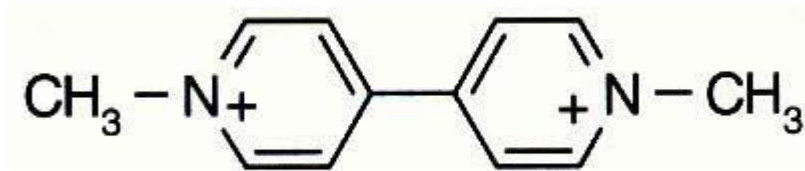
Grupo químico: biperidílio

Classe: herbicida

Classificação toxicológica: Classe I

Fórmula bruta: $C_{12}H_{14}N_2$

Fórmula estrutural:



Peso molecular: 186,3

Segundo a FAO (2003), a pressão de vapor para dicloreto de paraquate puro é de $<<1 \times 10^{-8}$ KPa em 25° C). Disponível em:

<http://www.fao.org/AG/agp/agpp/Pesticid/Specs/docs/Pdf/new/paraquat.pdf>

De acordo com a FAO (2003), o log Pow é de -4,5 em 20° C). Disponível em:

<http://www.fao.org/AG/agp/agpp/Pesticid/Specs/docs/Pdf/new/paraquat.pdf>

Segundo a FAO (2003), o ponto de fusão é $> 400^{\circ}$ C. Disponível em:

<http://www.fao.org/AG/agp/agpp/Pesticid/Specs/docs/Pdf/new/paraquat.pdf>

Conforme a FAO (2003), a solubilidade em água é de 620g/L em 20°C). Disponível em:

<http://www.fao.org/AG/agp/agpp/Pesticid/Specs/docs/Pdf/new/paraquat.pdf>

Solubilidade em solventes a 20 °C (EISLER, 1990)

- Metanol 144 g/L
- Etanol 1.7 g/L
- Acetona 200 mg/L

1.2 Produção e uso

A estrutura química do paraquate foi primeiramente descrita em 1882 e suas propriedades de oxidação-redução em 1933. A função de herbicida foi descoberta em 1955. Esse agrotóxico foi introduzido na prática agrícola desde 1961 (GEAR et al., 2001; SWAN, 1969), o início de sua comercialização no Reino Unido foi em 1962 e seu registro nos Estados Unidos da América em 1964 (EISLER, 1990).

O paraquate tem seu uso agrícola autorizado conforme indicado na monografia P-01 da ANVISA e vem sendo utilizado em aplicação pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de abacate, abacaxi, algodão, arroz, aspargo, banana, batata, beterraba, cacau, café, cana-de-açúcar, chá, citros, coco, couve, feijão, maçã, milho, pastagens, pêra, pêssego, seringueira, soja, sorgo, trigo e uva. Também pode ser aplicado como dessecante da cultura de algodão, arroz, batata, cana-de-açúcar, milho, soja e sorgo (BRASIL, 2009a; 2009b).

A utilização dos agrotóxicos no Brasil tem trazido sérias consequências para a saúde do trabalhador rural. Essas consequências são, na maioria das vezes, condicionadas por fatores como alta toxicidade dos produtos, precariedade dos mecanismos de vigilância, uso inadequado e falta de utilização de equipamentos de proteção coletiva e individual. Esta situação é agravada pelas precárias condições socioeconômicas e culturais da grande maioria dos trabalhadores rurais, o que amplia

sua vulnerabilidade frente à toxicidade dos agrotóxicos (SILVA et al, 1999; SOBREIRA; ADISSI, 2003).

O Brasil está entre os países com maior consumo de agrotóxicos no mundo, sendo estimado em 2,5 a 3 milhões de toneladas por ano (MOREIRA et al, 2002). É o maior consumidor da América Latina, com consumo estimado em 50% da quantidade comercializada nesta região (MMA, 2003). Atualmente ocupa o quarto lugar em consumo no mundo (FARIA; FASSA; FACCHINI, 2007; MOREIRA, 2002).

1.3 Relevância para a saúde pública

Numerosos casos de intoxicação humana foram relatados pela ingestão intencional do paraquate formulado. Nos primeiros dez anos após o início de sua comercialização e uso, 232 mortes de pessoas por paraquate foram registradas em diversos países, metade por suicídio e a outra devido à água contaminada com esse agrotóxico (DASTA, 1978; HALEY 1979; CROME, 1986; SMITH, 1988; SMITH, 1988).

No Japão, mais de 1.000 pessoas morrem anualmente intoxicadas por paraquate (EISLER, 1990). Inicialmente o paraquate pode produzir toxicidade para os rins, fígado, coração, sistema nervoso central (SNC), glândulas adrenais, músculos esqueléticos. O pulmão é um órgão alvo que desenvolve uma fibrose progressiva irreversível (EISLER, 1990). Estes efeitos foram também descritos em ratos, camundongos, porcos e cachorros (KIMBROUGH, 1974; GIRI et al. 1979; HAMPSON; POND 1988; O'SULLIVAN 1989). Não é conhecido um antídoto para a intoxicação por paraquate e não existe um método de tratamento eficaz disponível (DINIS-OLIVEIRA et al; EISLER, 1990).

TALBOT e FU (1988) relataram efeitos em mulheres grávidas de nove meses que ingeriram paraquate deliberadamente, e observaram que em um caso, o paraquate foi concentrado de 4 – 6 vezes no feto. Em outros casos, o fluido amniótico apresentou paraquate em uma concentração 2 vezes maior do que o sangue materno. Todos os fetos morreram, mesmo após a realização de cesariana.

O pulmão é um órgão severamente afetado em intoxicados por paraquate e é o órgão preferencial de sua acumulação no nível de células alveolares. Embora outros

órgãos sejam afetados pelo paraquate, a fibrose pulmonar é a responsável, de modo geral, pela morte dos casos com intoxicação pulmonar (EISLER, 1990).

McDonald e Martin (1970) relataram quatro casos de intoxicação de crianças por paraquate. Um menino de três anos de idade foi hospitalizado com queimadura superficial em sua coxa e mão direita 24 horas depois de usar roupas com um concentrado de 20% de paraquate. Informou que tinha brincado próximo a uma piscina do líquido. Após 4 horas de internação surgiu um rash eritematoso na mão e na coxa. Este caso ilustrou ser o paraquate absorvido também através da pele humana.

Diversos estudos, conforme relatado pelo INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS) (1991), descrevem o problema da exposição humana ao paraquate durante a atividade na agricultura. A principal via de exposição é a dérmica, no entanto o uso de aerossóis (borrifadores) expõe o sistema respiratório às partículas de paraquate que, ao penetrar nas vias pulmonares e chegar aos alvéolos, causam danos celulares e teciduais que evoluem para fibrose. Concentrações de 0,55 mg/m³ são perigosas para a saúde do trabalhador.

A concentração de paraquate na urina de trabalhadores frequentemente expostos é inferior a 0,01 mg/l, valores acima deste indicam utilização inadequada do produto. A maioria dos numerosos casos de intoxicação por paraquate relatadas na literatura está relacionada com a ingestão de água contaminada e tentativa de suicídio e exposição ocupacional (IPCS, 1991).

Em uma revisão realizada pelo LANCET (1971 apud KIMBROUGH, 1974) a dose fatal para adulto foi identificada como sendo 15 ml (em torno de uma colher de sopa) de solução com concentração de 20% de paraquate.

No Brasil, onde a grande parte da atividade agrícola ocorre em ambiente com temperaturas elevadas, que dificulta o uso de roupas impermeáveis existe uma grande possibilidade de exposição dérmica aos agrotóxicos, facilitando a intoxicação por paraquate.

2. Toxicocinética

3.1 Vias de absorção

O paraquate exerce sua ação tóxica através da inalação, ingestão ou absorção dérmica (BROOKS et al., 1999; ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY, 1986; JMPR, 1972; SCHMITT et al., 2006).

A pele íntegra é praticamente impermeável ao paraquate, porém quando irritada ou ulcerada a absorção do composto é facilitada, podendo a lesão ser produzida pelo contato prolongado ou pela elevada concentração tóxica (ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY, 1986; TABAK et al., 1990 apud SCHMITT et al. 2006; WESSELING et al, 1997 apud SERRA et al., 2003). A pele humana tem uma constante de permeabilidade ao paraquate muito baixa (0,73), sendo em média 40 vezes menos permeável do que a dos animais testados, incluindo ratos, coelhos e porcos-da-índia (WALKER et al., 1983 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986).

O paraquate não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal de mamíferos (BENNET et al., 1976; ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY, 1986; JMPR, 1972; DANIEL; GAGE, 1966 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1970; 2003).

3.2 Distribuição

O paraquate distribui-se rapidamente por todo o organismo através da circulação sanguínea, apresentando uma fixação rápida e precoce aos tecidos muito vascularizados (DEY et al., 1990 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; PONCE et al., 1986).

O paraquate é rapidamente detectado nos pulmões (cerca de 4 horas após a ingestão), ocorrendo uma acumulação seletiva do produto a nível pulmonar, que apresenta concentrações mais elevadas do que em outros órgãos ou mesmo do que a concentração plasmática (DEY et al., 1990 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; HONORÉ, 1994; LYTHGOE; HOWARD, 1995 c apud FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; PONCE et al., 1986; SHARP et al., 1972 apud JMPR, 1972; SMITH; ROSE; WYATT, 1979 apud GRAM; OKINE; GRAM, 1986; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1976; 1986).

Concentrações elevadas de paraquate também são observadas nos rins (DEY et al., 1990 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986) e fígado (LYTHGOE; HOWARD, 1995a; 1995b apud FOOD

AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

Em ratos tratados por via intravenosa com paraquate, foi observado o acúmulo na medula óssea, timo e baço (NAGAO et al., 1994). Os animais foram mortos em diferentes tempos após a exposição ao paraquate (3, 12 e 24 horas e 3, 7 e 10 dias). O acúmulo na medula óssea ocorreu entre 24 horas e 7 dias em diferentes células sanguíneas, granulócitos, eritrócitos e megacariócitos. No timo, o paraquate foi encontrado na porção medular entre 12 horas e 7 dias. Já no baço o paraquate foi encontrado na polpa vermelha entre 12 horas e 10 dias (NAGAO et al., 1994).

3.3 Biotransformação

Diversos estudos apontam que o paraquate quase não sofre biotransformação uma vez que é excretado por via urinária quase que totalmente na sua forma original, em diferentes espécies animais (MURRAY; GIBSON, 1974; HENDLEY; LEAHEY; SPINKS, 1976 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY 2003; MACPHERSON, 1995 apud JOINT FAO/WHO MEETING ON PESTICIDE RESIDUES, 2003; DANIEL; CAGE, 1966).

No entanto, o paraquate é reduzido a uma forma instável que é reoxidada pelo oxigênio molecular produzindo radicais superóxidos (SHIMADA et al., 1998; KRALL et al., 1988). Já foi demonstrado também que o paraquate participa de reações cíclicas de oxidação e redução em sistemas biológicos, sendo esse o seu mecanismo de ação tóxica mais importante (BENEETTI; COMPORTI; ESTERBAUER, 1980; GRAM; OKINE; GRAM, 1986; BONNEH-BARKAY et al., 2005; HAN et al., 2006).

Após a absorção e distribuição, o paraquate é submetido rapidamente à redução de um único elétron nos tecidos. Em condições aeróbicas, o produto formado é oxidado pelo oxigênio formando radical superóxido (O_2^-). O paraquate nessa etapa pode ser acceptor de outro elétron, mantendo as reações de transferência de elétrons. Essa redução é catalisada pela enzima NADPH-citocromo P450 oxidoreductase (BENEETTI; COMPORTI; ESTERBAUER, 1980; SAITO; THOMAS; AUST, 1985; HAN et al., 2006).

Esses ciclos de oxirredução promovidos pelo paraquate podem formar superóxido e outras espécies reativas de oxigênio (ROS) e ainda oxidar NADPH celular (ILLETT et al., 1974; WITSCHI et al., 1977). Os produtos formados (ROS) podem,

dentre outros eventos, induzir danos na membrana celular através de peroxidação lipídica, despolimerização de ácido hialurônico e danos ao DNA (HASSAN; FRIDOVICH, 1980 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1984). Já a diminuição de NADPH pode desregular diversos processos bioquímicos dependentes desse cofator, como a síntese de ácidos graxos e reações promovidas pelas enzimas citocromo P450 (SMITH et al., 1979 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 1984; GIBSON; SKETT, 1994).

3.4 Excreção

As principais vias de excreção são a urinária e a fecal (HONORÉ, 1994; MURRAY; GIBSON, 1974 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986; PONCE et al, 1986). A eliminação ocorre principalmente através das fezes quando o paraquate é administrado oralmente, e predomina na urina quando o composto é administrado via endovenosa ou subcutânea (DANIEL; GAGE, 1966 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986; ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 1986 apud ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2009; JMPR, 1972). A presença de paraquate nas fezes se deve, principalmente, à eliminação do composto não absorvido (em sua forma original) (MURRAY; GIBSON, 1974 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1976). A prolongada eliminação do paraquate em todos os animais testados indica a retenção do herbicida no organismo. (MURRAY; GIBSON, 1974 apud WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986).

4. Avaliação Toxicológica

4.2. Toxicidade aguda

Conforme Huh et al. (2006) e Vale, Meredith e Buckley (1987 apud ERICKSON et al., 1997), o mecanismo da toxicidade do paraquate em humanos está relacionado à produção de radicais livres, ocasionando dano celular por íons hidroperóxidos. Estes

induzem a lesão celular decorrente de uma reação direta com os lipídeos da membrana, o que causa dano e morte celular.

O grau de intoxicação depende da via de exposição, da quantidade administrada e da duração da exposição (SAMAI et al., 2008). Porém, independentemente da via de exposição, o paraquate é rapidamente distribuído nos diferentes órgãos e sistemas e tende a apresentar elevadas concentrações principalmente nos pulmões e rins (SAMAI et al., 2008; HUH et al., 2006; SUNTRES, 2002).

As manifestações iniciais envolvem pulmões, fígado, rins, pâncreas, coração e o sistema nervoso central, podendo ocorrer morte por falência respiratória, hepática, renal, cardíaca e por falência múltipla de órgãos (CHEN; BOWLES; POND, 1994 apud ERICKSON et al., 1997; DASTA, 1987 apud ERICKSON et al., 1997; GIL et al., 2009; RUIZ-BAILÉN; SERRANO-CÓRCOLES; RAMOS-CUADRA, 2001).

Os efeitos agudos nos sistemas renal e pulmonar são mediados por espécies reativas de oxigênio, depleção da enzima superóxido dismutase e, particularmente nos pulmões, a subsequente peroxidação lipídica nas células epiteliais claras e alveolares tipo I e II (DINIS-OLIVEIRA, et al., 2008; SAMAI et al., 2008; HUH et al., 2006; SUNTRES, 2002; ELLENHORN; BARCELOUX, 1988; SYKES; PURCHASE; SMITH, 1974 apud ERICKSON et al., 1997).

Dados sobre casos clínicos de intoxicação por agrotóxicos, no período de 1998 a 2002, em hospitais afiliados com a Associação Japonesa de Medicina Rural foram analisados. Foram relatados 346 casos de intoxicação por agrotóxicos de 65 hospitais. Os suicídios compuseram 70% dos casos de intoxicação por agrotóxicos, seguidos por exposição acidental durante o trabalho de pulverização (16%) e ingestão acidental (8%). A maior parte dos casos foi de intoxicação aguda ou subaguda sistêmica (90%), seguido por dermatite aguda (5%) e queimaduras químicas (3%). Os inseticidas organofosforados foram os agentes mais frequentes nos casos clínicos (36%), seguido por herbicidas bipiridílios (20%) e inseticidas carbamatos (6%). A taxa de mortalidade por intoxicação pelo herbicida paraquate foi observada em mais de 70% dos casos clínicos, mesmo quando o produto usado tinha baixa concentração, enquanto a taxa de mortalidade de herbicidas alternativos, como glufosinato e glifosato, foram inferiores a 10% (NAGAMI et al., 2005).

Por sua ampla utilização, a exposição ao paraquate se torna um problema grave de saúde das crianças, geralmente expostas acidentalmente e que tendem a evoluir para

quadros graves. McDonagh e Martin (1970) chamam a atenção para esse problema ao relatarem estudo de casos de crianças que desenvolveram intoxicação aguda grave com dois casos de desfecho fatal. As crianças com idade entre 2 e 8 anos evoluíram com comprometimento de vários órgãos, particularmente dos sistemas gastrointestinal, hepático, renal e respiratório.

Dinis-Oliveira et al. (2008) destacam que a intoxicação pelo paraquate é uma condição de difícil manejo clínico tanto por sua alta morbimortalidade, quanto pela carência de tratamentos efetivos para serem aplicados a humanos.

Suntres (2002) refere que a ingestão do paraquate leva a sensação de queimação na boca e garganta, seguido por irritação gastrointestinal que resulta em dor abdominal, perda de apetite, náusea e vômito. O contato direto com a pele causa queimadura e dermatite. Nos olhos o herbicida provoca irritação, queimadura e lesão de córnea. A inalação do produto está associada quadro fatal de lesão pulmonar.

Segundo Huh et al. (2006), a ingestão de grandes quantidades desse herbicida resulta em morte por falência de múltiplos órgãos e choque cardiogênico no período de quatro dias. Na ingestão de pequenas quantidades, o paraquate se acumula nos pulmões, resultando em fibrose pulmonar retardada, um quadro severo e irreversível que geralmente é fatal.

Samai et al. (2008) destacam que devido a sua rápida distribuição no organismo e conseqüente acúmulo em grande concentração nos rins, uma de suas principais vias de excreção, o paraquate produz severa nefrotoxicidade, com redução da função renal e elevação subsequente da concentração plasmática a mais do que o quádruplo, contribuindo para a toxicidade de outros órgãos e sistemas, particularmente os pulmões. Segundo os autores, a falência respiratória associada à nefrotoxicidade é responsável pela maioria das mortes causadas pela intoxicação por paraquate.

Vale, Meredith e Buckley (1987 apud KOLILEKAS et al., 2006) propõem uma classificação para as manifestações sistêmicas da intoxicação por paraquate em três grupos:

1. Intoxicação leve, quando há absorção de até 20mg/Kg do paraquate e sintomas gastrointestinais reversíveis;
2. Intoxicação severa, quando há absorção de 20-40mg/Kg e lesões cáusticas severas no trato gastrointestinal, insuficiência renal aguda e fibrose pulmonar progressiva;

3. Intoxicação fulminante, quando há absorção maior do que 40mg/Kg e falência de múltiplos órgãos que tende a evoluir para a morte em poucas horas ou dias após a exposição.

O local primordial de acumulação do paraquate são os pulmões (DINIS-OLIVEIRA et al., 2008; SUNTRES, 2002), onde, conforme Dinis-Oliveira et al. (2008) o mesmo se mantém, mesmo quando as células sanguíneas começam a decrescer. Há registros de que as concentrações pulmonares desse agrotóxico chega a ser entre 6 e 10 vezes mais elevadas do que as plasmáticas.

A lesão pulmonar se caracteriza por apresentar duas fases bem distintas: uma fase destrutiva e outra proliferativa (SUNTRES, 2002). A fase destrutiva se caracteriza por apresentar lesão morfológica do epitélio alveolar tipo I e II. Segue-se a fase proliferativa que apresenta alveolite, edema e resposta inflamatória aguda (SUNTRES, 2002; LHEUREUX et al., 1995 apud ERICKSON et al., 1997; VIJEYARATNAM; CORRIN, 1974 apud ERICKSON et al., 1997).

Outras manifestações agudas observadas são o efeito fortemente irritante de pele e mucosas, podendo causar queimadura e ulceração local (GEAR et al., 2001; ERICKSON et al., 1997, STAIFF; DAVIS; BUTLER, 1980), particularmente de mucosa oral, esofágica e gastrointestinal, onde também pode ocorrer surgimento de hemorragia focal, além de necrose tubular e comprometimento hepático (ERICKSON et al., 1997, STAIFF; DAVIS; BUTLER, 1980).

Swan (1969) apresentou um dos primeiros estudos de toxicidade aguda pelo paraquate, registrando efeitos leves a moderados após exposição ocupacional, como irritação de pele e olhos e dermatite. Esse estudo demonstrou possíveis efeitos sistêmicos desse agrotóxico, avaliados pela presença de paraquate em amostras de urina vários dias após ter cessado a exposição.

Segundo Gear et al. (2001) o paraquate apresenta efeito corrosivo de pele e mucosas, que leva a sangramento nasal após inalação, dano inguinal, queimadura química e comprometimento ocular.

Conforme Ruiz-Bailén, Serrano-Córcoles e Ramos-Cuadra (2001), após exposição oral ao paraquate ocorrem reações orgânicas decorrentes do processo inflamatório em orofaringe, esôfago e estômago que se apresenta na forma de náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia, podendo ocorrer hepatite tóxica com necrose centilobular e miocardite, acompanhado de redução do nível de consciência.

Os efeitos subagudos e subcrônicos acometem os olhos e os sistemas gastrointestinal, pulmonar e renal (GEAR et al., 2001; BISMUTH; HALL, 1995 apud ERICKSON et al., 1997). Conforme McKeag et al. (2002) e Gear et al. (2001), o paraquate provoca danos oculares severos e prolongados.

A fibrose pulmonar é mediada pela infiltração e proliferação de fibroblastos, com ativação de resposta inflamatória (ELLENHORN; BARCELOUX, 1988; SYKES; PURCHASE; SMITH, 1974 apud ERICKSON et al., 1997). O grau de lesão pulmonar varia desde o derrame pleural transitório e infiltrados pulmonares até doença pulmonar crônica e fibrose pulmonar (HUH et al., 2006).

Huh et al. (2006) desenvolveram um estudo de coorte para avaliar o comprometimento pulmonar em pacientes intoxicados por paraquate, utilizando tomografia computadorizada e testes de função pulmonar. Os resultados desse estudo destacam a severidade da lesão pulmonar numa relação dose-dependente.

Im et al. (1991 apud HUH et al., 2006) referem que as alterações radiológicas observadas na intoxicação por paraquate iniciam com condensações que evoluem para infiltrações pulmonares focais após 1 mês, culminando em fibrose pulmonar evidenciada particularmente as regiões centrais.

Na avaliação de Huh et al. (2006) as imagens de opacidade pulmonar difusa foram evidentes e atingiram o pico máximo radiológico no sétimo dia e no período entre 2 semanas e 1 mês, observando-se aumento da condensação pulmonar e progressão da fibrose com reversibilidade parcial no seguimento evolutivo dos pacientes por seis meses.

Ruiz-Bailén, Serrano-Córcoles e Ramos-Cuadra (2001) relatam caso de intoxicação fatal por paraquate em um homem de 20 anos que evoluiu com lesão traqueal após quadro inicial de insuficiência respiratória e pneumotórax espontâneo. O paciente apresentou quadro inicial de odinofagia, prurido faringeal, mal estar geral e febre que complicou com enfisema pulmonar e pneumotórax, hipotensão, taquicardia taquipnéia e baixo nível de consciência. O paciente desenvolveu falência de múltiplos órgãos, com comprometimento renal, hepático, neurológico, respiratório, hemodinâmico e hematológico que culminaram com choque e morte do paciente.

Kolilekas et al. (2006) apresentam caso de intoxicação severa não fatal por paraquate em agricultora de 50 anos que evoluiu com insuficiência renal, com elevação considerável de uréia e creatinina; e comprometimento do sistema respiratório, com fibrose pulmonar caracterizada por imagens radiológicas de fibrose em múltiplas áreas e

tração broncoectásica. O caso evoluiu com quadro persistente e irreversível de fibrose pulmonar cística e tubular.

Erickson et al. (1997) relatam caso de intoxicação por paraquate em um coreano de 71 anos de idade admitido em hospital nos Estados Unidos, que evoluiu para comprometimento respiratório grave, falência renal e morte no oitavo dia após a exposição oral. Na admissão o paciente apresentou disfagia, dor de garganta e houve relato de náusea, vômito e diarreia. Também se observou midríase, bradipnéia, elevação de temperatura corporal e congestão respiratória com estertores respiratórios. Na sua evolução apresentou fibrose pulmonar progressiva, cuja imagem radiológica revelou infiltrado intersticial bilateral e alveolar e congestão pulmonar. Seguiu-se a falência renal e morte. O nível sérico de paraquate avaliado foi de 0,7µg/mL.

Huang, Yang e Ueng (2005) relatam caso de exposição ao paraquate que evoluiu para quadro de intoxicação subaguda caracterizado por falência renal, hepatite e fibrose pulmonar em um agricultor de 33 anos, admitido com quadro de dispnéia, perda de apetite e mal estar geral, cujos exames revelaram infiltrado reticular bilateral, fibrose pulmonar, alterações de enzimas hepáticas e elevação de uréia e creatinina.

Beligaswatte et al. (2008) relatam uma série de casos de intoxicação aguda por paraquate, caracterizados por pneumonite aguda que afetou cerca de 50 pessoas expostas ao agrotóxico adicionado à bebida alcoólica produzida ilícitamente. Dentre os casos, cinco evoluíram com comprometimento respiratório grave, progressiva dispnéia e foram a óbito entre o 9º e o 30º dia após a exposição. Estes apresentaram, além da dispnéia, febre, cefaléia, tosse, dor abdominal e hepatomegalia. A necrópsia revelou extensa necrose hepática e renal e proeminente fibrose pulmonar.

Mullick et al. (1981 apud PEIRÓ et al., 2007) registraram a ocorrência de duas fases na evolução da hepatotoxicidade por paraquate em humanos. A primeira devido ao acúmulo do composto e caracterizada por dano hepacelular. A segunda caracterizada por comprometimento colangiocelular e colestático relacionado à excreção de alguns metabólitos do paraquate na bile ou por absorção por via da circulação enterohepática e subsequente eliminação na bile.

Peiró et al. (2007) relatam caso de severa toxicidade hepática após exposição dérmica a paraquate em um agricultor de 69 anos de idade admitido com dor abdominal em hipocôndrio direito e epigástrio associada à colúria por cerca de duas semanas e que ao exame apresentava icterícia, conjuntivite e hepatomegalia. Exames laboratoriais foram compatíveis com dano hepático, apresentando-se negativo para hepatites virais. A

biópsia hepática revelou colestase hepática, necrose epitelial dos ductos biliares associada à infiltração de neutrófilos e elevada atividade de lipídios peróxidos. Em segunda biópsia detectou-se degeneração de ductos biliares, degeneração balonar de células hepáticas e marcada colestase. Não houve associação com lesão renal ou pulmonar.

Nugent, McCormick e Orr (2004) apresentam caso de hepatite aguda secundária à exposição ao paraquate em paciente de 64 anos que sofrera queimadura na pele durante queima de arbustos. O indivíduo havia aplicado o herbicida na área antes da queimadura e ao se queimar caiu no solo contaminado, onde permaneceu por cerca de 2 horas até ser socorrido. A exposição, nesse caso, se deu por inalação e pela perda da integridade tecidual da pele, havendo grande absorção do paraquate que evoluiu para hepatite. O quadro evoluiu para insuficiência hepática transitória, com alterações enzimáticas, icterícia, e comprometimento renal, com elevação de uréia e creatinina.

Com base em observações empíricas dos efeitos do paraquate sobre o pâncreas em pacientes intoxicados por esse agrotóxico em um centro médico, Gil et al. (2009) analisaram os efeitos clínicos e danos pancreáticos em 34 sobreviventes de intoxicação aguda por paraquate. Foi observada a elevação das enzimas pancreáticas, amilase e lipase em 20,6% dos casos, com pico máximo evidenciado no sétimo dia e diretamente relacionada aos níveis séricos de paraquate. Para os autores, o comprometimento pancreático reflete a toxicidade sistêmica do paraquate e o envolvimento de múltiplos órgãos.

McKeag et al. (2002) relatam caso de um agricultor de 69 anos que apresentou massiva exposição ao paraquate, tendo desenvolvido grave lesão nas primeiras 48 horas após a exposição, caracterizada por grande perda epitelial em um dos olhos seguida de conjuntivite pseudomembranosa.

Gear et al. (2001) apresentam caso de intoxicação fatal por exposição dérmica a paraquate durante aplicação desse herbicida que levou a extensa área de queimadura química, comprometendo 37% da superfície corporal. Esses autores destacam que o primeiro caso de intoxicação fatal por exposição dérmica data de 1974 e que desde então foram documentados 11 outros casos, cuja toxicidade dérmica esteve relacionada a contato com o produto não diluído, perda da integridade da pele ou contato prolongado com o produto diluído.

Adam (1980) relatou um caso de intoxicação em decorrência da inalação do paraquate em um homem de 44 anos. Durante o ano de 1974 o paciente manifestou em

sete ocasiões diferentes um quadro sintomatológico composto por mal estar, tosse, febre e esputo. A intoxicação ocorreu sempre 36-48 horas após o homem utilizar em sua atividade laboral água armazenada em um contêiner plástico que anteriormente continha paraquate. É possível que água utilizada pelo trabalhador também estivesse contaminada pelo paraquate e tenha contribuído para os episódios de intoxicação. Após a substituição do contêiner plástico contaminado o homem não apresentou mais sintomas.

Afzali e Gholyaf (2008) realizaram estudo durante um período de dois anos com 45 pacientes vítimas de envenenamento por paraquate após tentativa de suicídio. Os pacientes foram admitidos em um hospital no Irã. Dez (10) pacientes foram vítimas de envenenamento fulminante e todos foram a óbito nos primeiros 3-4 dias após a exposição ao paraquate em decorrência do comprometimento de diversos órgãos e sistemas (necrose tubular, miocardite, necrose hepática e hemorragia pulmonar). As manifestações clínicas variaram de moderada a severa em 20 pacientes que apresentaram sintomas como queimaduras orofaríngeas, pseudomembranas faríngeas, vômito, diarreia severa e falências hepática e renal agudas. Outros 15 apresentaram episódios leves de intoxicação, com manifestações clínicas como diarreia passageira, vômito e hiperemia bucal. A necrópsia revelou lesões periorais, queimaduras orais e faríngeas, erosões dispersas no esôfago e no estômago, sangramentos dispersos, palidez hepática e renal e alterações adiposas. Alterações pulmonares patológicas incluíram edema, exsudados e hemorragias alveolares, rigidez pulmonar e alterações fibróticas. O estudo mostrou que a mortalidade após envenenamento por paraquate é elevada e a principal causa de morte foi a síndrome respiratória.

O paraquate tem sido relacionado como potencial agente etiológico para o desenvolvimento da doença de Parkinson, que se caracteriza pela degeneração neuronal associada a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo e estudos desenvolvidos nos últimos anos têm focado a atenção sobre o mecanismo de neurotoxicidade desse agrotóxico, como forma de procurar elucidar a fisiopatologia dessa doença, uma vez que a exposição ao paraquate ocasiona estresse oxidativo e morte de células dopaminérgicas (CHEN et al., 2008; CHINTA et al., 2008). Conforme Chinta et al. (2008) estudos epidemiológicos têm sugerido o aumento do risco de desenvolvimento de doença de Parkinson seguido à exposição crônica ao paraquate. Segundo Dinis-Oliveira et al. (2006) estudos recentes sobre a toxicidade do paraquate

têm demonstrado que esse herbicida pode ser considerado um fator de exposição ambiental importante no desenvolvimento dessa desordem neurodegenerativa.

Chen et al. (2008) analisaram os efeitos protetores de uma metaloporfirina sobre o estresse oxidativo induzida pelo paraquate e a ocorrência de apoptose em uma linhagem de células neuronais dopaminérgicas. Os resultados trazem evidências de que o estresse oxidativo e a apoptose estão realmente implicados na neurotoxicidade induzida pelo paraquate e podem levar à doença de Parkinson, conforme também apontam Dinis-Oliveira et al. (2006).

Chinta et al. (2008), estudando o papel do paraquate na tensão celular e morte de células dopaminérgicas, demonstraram que esse agrotóxico induz o estresse celular, a disfunção celular e a morte de células dopaminérgicas. Além disso, também leva a clivagem da proteína chaperone e a morte de células caspase-dependentes, levando a clivagem p23 e inibição da atividade proteasômica.

A toxicidade aguda do ingrediente ativo (IA) Paraquate foi avaliada com base nos dados disponíveis em relatórios de agências ou institutos internacionais, tais como a US/EPA (*Environmental Protection Agency*) e o IPCS (*International Programme on Chemical Safety*), bem como nos estudos encaminhados à ANVISA com o intuito de suportar o registro dos produtos técnicos e formulados à base desse IA. Os estudos foram conduzidos em animais experimentais (ratos, coelhos, camundongos, entre outros) através da exposição pelas vias oral, inalatória, dérmica, ocular, intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. Os dados de doses letais (oral e dérmica) e concentração letal estão sumarizados na tabela a seguir:

Estudos de toxicidade aguda do ingrediente ativo paraquate

Espécie	Linhagem	Via	Pureza (%)	DL₅₀ (mg/kg) ou CL₅₀	Referência
Rato	Sprague-Dawley	Oral	45,9	≤ 200	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar	Oral	33	♂ - 344 ♀ - 283	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar Hannover	Oral	50	♀ - 200	Dossiê de registro submetido à ANVISA

Rato	Sprague-Dawley CD	Oral	33,4	♀ - 175 (42,89 - 1040)	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Oral	-	♂ - 344 ♀ - 283	EPA (1997)
Rato	-	Oral	-	♂ - 161 ♀ - 187	Shirasu & Takahashi, 1977 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Oral	-	♂ - 110 ♀ - 100	Kimbrough & Gaines, 1970 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Oral	-	126	Murray & Gibson, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Oral	-	200	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Camundongo	-	Oral	-	♂ - 260 ♀ - 210	Shirasu & Takahashi, 1977 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Oral	-	♂ - 30	Clark <i>et al.</i> , 1966 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Oral	-	40-80	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Oral	-	22	Murray & Gibson, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Oral	-	42	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Gato	-	Oral	-	♀ - 35	Clark <i>et al.</i> , 1966 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Gato	-	Oral	-	40-50	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Galinha	-	Oral	-	300-380	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Galinha	-	Oral	-	262	Clark <i>et al.</i> , 1966 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Peru	-	Oral	-	250-280	Smalley, 1973 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Macaco	-	Oral	-	50	Murray & Gibson, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Ovelha	-	Oral	-	50-75	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)

Vaca	-	Oral	-	50-75	Howe & Wright, 1965 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Dérmica	-	>2000	EPA (1997)
Rato	Sprague-Dawley	Dérmica	45,9	>2000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Alpk:APfSD (rato albino derivado de Wistar)	Dérmica	33	>2000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Sprague-Dawley CD	Dérmica	33,4	>2000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar Hannover	Dérmica	50	>4000	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Dérmica	-	♂ - 90 ♀ - 80	Kimbrough & Gaines, 1970 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Dérmica	-	350	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Camundongo	-	Dérmica	-	62	Bainova, 1971 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Dérmica	-	319	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Peru	-	Dérmica	-	375	Smalley, 1973 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	Wistar	Inalatória 4h	45	♂ - 0,098±0,22 mg/cm ³ ♀ - 0,106±0,023 mg/cm ³	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Alpk:AP (rato albino derivado de Wistar)	Inalatória 4h	21,5	0,60 – 1,4 mg/m ³	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar	Inalatória 4h	33,4*	♀ - 1,79 µg/L	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	Wistar Hannover	Inalatória 4h	50	♂ e ♀ - 0,14mg/L	Dossiê de registro submetido à ANVISA
Rato	-	Inalatória 6h	-	1 µg/L (♂ e ♀)	EPA (1997)
Rato	-	Inalatória	-	10 mg/L (♂ e ♀)	Bainova & Vulcheva, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)

Rato	-	Inalatória	-	1 mg/L	Gage, 1968 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Inalatória	-	6 mg/L	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Inalatória	-	4 mg/L	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Camundongo	-	Intraperitoneal	-	29 – 30 (♂ e ♀)	Shirasu & Takahashi, 1977 e Bus <i>et al.</i> , 1975 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Intraperitoneal	-	♂ - 18 ♀ - 19	Shirasu & Takahashi, 1977 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Intraperitoneal	-	♀ - 3	Clark <i>et. Al.</i> , 1966 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Intraperitoneal	-	♀ - 19	Clark <i>et. al.</i> , 1966 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Peru	-	Intraperitoneal	-	100	Smalley, 1973 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Camundongo	-	Intravenosa	-	50	Ecker <i>et al.</i> , 1975 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Peru	-	Intravenosa	-	20	Smalley, 1973 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Camundongo	-	Subcutânea	-	♂ - 30 ♀ - 27	Shirasu & Takahashi, 1977 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Subcutânea	-	♂ - 19 ♀ - 23	Shirasu & Takahashi, 1977 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Rato	-	Subcutânea	-	22	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)
Porquinho da Índia	-	Subcutânea	-	5	Makovskii, 1972 <i>Apud</i> IPCS (1986)

*33,4% paraquate cátion e 46,1% dicloreto de paraquate

Fonte: Dossiê de registro submetido à ANVISA; IPCS, 1986; EPA, 1997.

Os estudos agudos mostraram que o ingrediente ativo Paraquate provocou moderada toxicidade pela via oral (DL₅₀ variando de 22 a 380 mg/kg de peso corpóreo). As principais alterações observadas foram: piloereção, dificuldades respiratórias,

secreção vermelha no nariz e nos olhos, decréscimo da atividade, desidratação, hipotermia, respiração irregular, manchas nas pálpebras, cromodacriorréia, hemorragia pulmonar, escurecimento do fígado, rins e pulmões, entre outras. Os estudos conduzidos para determinar a DL₅₀ dérmica mostraram que os animais tratados exibiram secreção vermelha no nariz e nos olhos, assim como ligeira a moderada irritação na pele (edema e/ou eritema).

Animais expostos através da via inalatória apresentaram hipoatividade, piloereção, tremores, dispneia, epistaxe bilateral, hemorragia nasal, emaciação, irritação no trato respiratório, aumento no peso dos pulmões, alterações pulmonares (congestão, hemorragia, petéquias, enfisema, etc), redução no ganho de peso corpóreo e no consumo de alimentos, hemorragias (hepática, renais e intestinais), rins pálidos e inchados.

Com relação à irritação ocular, o IA em questão causou quemose, vermelhidão na conjuntiva dos coelhos tratados e opacidade. Foi observado também eritema nas pálpebras superiores e inferiores e alterações nas pálpebras, além de hiperemia, edema, secreção, apatia e redução da ingestão de alimentos.

O Paraquate foi considerado levemente irritante para a pele de coelhos. Os testes realizados para avaliar o potencial de induzir sensibilização dérmica apresentaram resultados negativos de acordo com o protocolo utilizado (Magnusson & Kligman, 1970).

Com base nos estudos de toxicidade aguda, o Paraquate está classificado como Classe I – Extremamente Tóxico.

Toxicidade subcrônica

Estudo 1

Ano: 1980

Espécie: Rato [Fischer - CDF (F344) CRJ]

Número de animais: 20/sexo/grupo

Doses: 10, 30, 100 e 300 ppm

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: 13 semanas

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 93,3%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do ingrediente ativo paraquate em ratos que foram expostos a substância em questão durante 13 semanas através da dieta.

Os animais tratados com a maior dose exibiram notável diminuição no ganho de peso corpóreo, acompanhado de diminuição no consumo de água e de alimentos. Além disso, houve redução no peso de órgãos, tais como cérebro, pituitária, tireoide, coração, timo, fígado, rins e baço.

A avaliação histopatológica revelou hipertrofia epitelial alveolar em 30% dos machos expostos a maior dose e pigmentação marrom no baço das fêmeas tratadas com a substância teste, essa alteração também foi observada no grupo de fêmeas que não foram expostas ao paraquate.

O NOAEL estabelecido foi 100 ppm (equivalente a 6,57 e 7,10 mg/kg/dia para machos e fêmeas, respectivamente).

Estudo 2

Ano: 1983

Espécie: Cão (Beagle)

Número de animais: 6/sexo/grupo

Doses: 15, 30 e 50 ppm

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: 1 ano

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 32,2%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do ingrediente ativo paraquate em cães que foram expostos a substância em questão através da dieta durante 1 ano.

Os machos tratados apresentaram ligeira redução no peso corpóreo em comparação ao grupo controle. Os animais expostos a maior dose da substância teste apresentaram aumento do baço.

Houve aumento dose-relacionada na incidência de lesões pulmonares (pneumonite crônica) nos animais tratados com 30 e 50 ppm de paraquate. Essas lesões compreendem principalmente fibrose, infiltrado de células monocleares, entre outras.

O NOEL estabelecido foi 15 ppm, equivalente a 0,45 e 0,48 mg/kg/dia para machos e fêmeas, respectivamente.

4.2.1 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico dos casos de intoxicação aguda por paraquate se dá por métodos colorimétricos, cromatográficos, eletroforéticos e imunológicos, utilizando amostras de sangue total, soro, plasma e urina (SCHMITT et al, 2006). Após o diagnóstico é possível determinar a conduta terapêutica, principalmente porque a sobrevivência do indivíduo depende da concentração de paraquate no organismo e do tempo decorrido após a exposição (PROUDFOOT, et al., 1979).

Apesar do diagnóstico ser de extrema importância, o índice de mortalidade pode ser superior a 70% (NAITO; YAMASHITA, 1987 apud SCHMITT et al, 2006), sendo agravado pelo fato do paraquate ser responsável por um alto índice de intoxicações e fatalidades, sejam elas acidentais ou intencionais. Isso se deve à elevada toxicidade do paraquate aliada ao fato de não existirem medidas eficazes de tratamento para a intoxicação desse herbicida.

O tratamento da intoxicação por paraquate baseia-se na prevenção da absorção, rápida, excreção e modificação dos efeitos manifestados (SERRA; DOMINGOS; PRATA, 2003). A prevenção da absorção dá-se através do uso de adsorventes, mas deve ocorrer logo nas primeiras horas após a ingestão (MOLCK; FRIIS, 1997; DAVIES, 1987). A excreção do paraquate não absorvido pode ser estimulada através de métodos de hemodiálise, hemoperfusão, plasmáfereze ou diurese forçada (LHEUREUX et al., 1995). A reversão dos efeitos nos tecidos pode utilizar o tratamento com antioxidantes,

corticoterapia e imunoterapia (REDETZKI; WOOD; GRAFTON, 1980; LIN; WEI, LIU, 1996). A efetividade das medidas terapêuticas já foi questionada em diversos estudos, corroborados pelos elevados casos de mortalidade após a intoxicação pelo paraquate (CASTRO et al., 2005; REDETZKI; WOOD; GRAFTON, 1980; HONORE et al., 1994; PONCE et al., 1986; FAIRSHTER; WILSON, 1975).

4.3 Toxicidade crônica

4.3.1 Estudos de carcinogenicidade

4.3.1.1 Carcinogenicidade

Em documentos da EPA de 1997 e 2006, a agência classificou o paraquate como “Grupo E – sem evidência de carcinogenicidade para humanos, pois houve uma revisão das lâminas por outros patologistas.

O paraquate é um potente indutor de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os radicais livres de oxigênio surgem como produtos de várias reações de oxidação que participam ativamente de processos de várias patologias e envelhecimento. Os ROS podem surgir no interior das células como intermediários de processos bioquímicos fisiológicos e causar danos em lipídios, proteínas e ácidos nucleicos (KUCIEL; MAZURKIEWICZ, 2004), o que pode ter papel importante no desenvolvimento de tumores. Lee et al. (2003), por exemplo, sugere que o paraquate induz a insolubilidade da superóxido dismutase e a metalotionina e que esse processo pode estar associado ao surgimento de câncer gástrico.

Vários autores também associam os superperóxidos induzidos pelo paraquate com causadores de apoptose celular (GONZÁLEZ-POLO et al., 2009; HERNÁNDEZ-SAAVEDRA; MCCORD, 2008), o que pode induzir o processo carcinogênico.

O paraquate associado à exposição à bupirimidinas induz lesões pré-malignas e malignas na pele de trabalhadores rurais (JEE et al., 1995). Brand et al. (2003) descrevem que raios ultravioleta penetram em maior quantidade na pele de camundongos expostos a herbicidas, entre estes o paraquate.

Estudo 1

Ano: 1982

Espécie: Camundongo (JCL:ICR)

Número de animais: 80/ grupo/ sexo

Doses: 2, 10, 30 e 100 ppm.

Equivalente a:

♂ - 0,26; 1,31; 3,92 e 13,09 mg/kg/dia, respectivamente, e

♀ - 0,26; 1,32; 3,82 e 13,03 mg/kg/dia, respectivamente.

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: 104 semanas

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 98%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar o potencial carcinogênico do ingrediente ativo paraquate. Os animais experimentais foram expostos ao ingrediente ativo durante 104 semanas através da dieta.

Após a segunda metade do estudo foram observadas várias mortes, tanto nos grupos tratados quanto no controle. A necropsia macroscópica dos animais mortos revelaram alterações no pulmão (nódulos, tumores, hiperemia), no fígado (inchaço, turbidez e descoloração), rins (palidez), além de hipertrofia no baço e inchaço nos linfonodos.

Os principais achados nos animais tratados com a maior dose foram: decréscimo na quantidade de eritrócitos, leucócitos, hemoglobina, hematocrito e proteínas totais tanto nos machos quanto nas fêmeas que receberam 100 ppm da substância teste. Também foi observada diminuição na atividade das enzimas Alanina Aminotransferase (GPT) e fosfatase alcalina nas fêmeas tratadas com a maior dose da substância teste. Nos machos, houve decréscimo no peso absoluto e/ou relativo das adrenais, tireoide, fígado e bexiga urinária. As fêmeas expostas a 100 ppm exibiram diminuição no peso absoluto do cérebro e os machos apresentaram aumento no peso absoluto e/ou relativo dos rins, pulmões e coração.

Baseado nos achados descritos, o NOEL sistêmico foi 30 ppm de dicloreto de paraquate (equivalente a 3,92 e 3,82 mg/kg/dia, para machos e fêmeas, respectivamente).

Estudo 2

Ano: 1983

Espécie: Rato (Fischer)

Número de animais: 70 / grupo/ sexo

Doses: 25, 75 e 150 ppm.

Equivalente a:

♂ - 25 ppm = 2,9 – 0,8 mg/kg/dia ♀ - 25 ppm = 2,8 – 0,9 mg/kg/dia
♂ - 75 ppm = 8,5 – 2,4 mg/kg/dia ♀ - 25 ppm = 8,4 – 3,0 mg/kg/dia
♂ - 150 ppm = 16,8 – 4,8 mg/kg/dia ♀ - 25 ppm = 16,2 – 5,6 mg/kg/dia

Observação: Em virtude do declínio no consumo de alimentos durante o período de tratamento, as doses em mg/kg/dia foram calculadas em intervalos de forma a refletir tal alteração.

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: ♂ - pelo menos 113 semanas e ♀ - pelo menos 122 semanas

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 32,69%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar o potencial carcinogênico e a toxicidade crônica do ingrediente ativo paraquate. Os animais experimentais foram expostos ao ingrediente ativo através da dieta por mais de 113 semanas.

Durante o primeiro ano de tratamento, os machos tratados com a maior dose exibiram diminuição no consumo de alimento. As fêmeas também apresentaram tal alteração, mas apenas durante as primeiras seis semanas de tratamento. Houve diminuição estatisticamente significativa ($p < 0.001$) do peso corpóreo dos machos durante o período compreendido entre a 26^a e a 52^a semana de tratamento. Também houve redução do peso corpóreo, com significância estatística, durante as primeiras vinte e seis semanas de tratamento no grupo de machos que receberam 75 ppm de paraquate em comparação ao grupo controle.

Após o primeiro ano de tratamento, as avaliações oftalmológicas mostraram aumento, dose-relacionada, na progressão e severidade de catarata lenticular nos

grupos que receberam as duas maiores doses da substância teste. Além disso, foi observada opacidade em um ou em ambos os olhos dos animais expostos a 150 ppm de paraquate por meio da dieta e nas fêmeas tratadas com 75 ppm em comparação ao grupo controle.

A análise da urina dos animais expostos revelou a presença do ingrediente ativo paraquate, dose-relacionada. A substância teste foi detectada no plasma e rins de todos os grupos tratados que foram sacrificados após a 52ª semana de tratamento. Foi observado a presença de paraquate na pele dos machos e das fêmeas testados com 150 ppm e nos machos que receberam 75 ppm de paraquate. Além disso, o paraquate foi encontrado no pulmão dos animais expostos a 75 e 150 ppm e no fígado das fêmeas que receberam a maior dose da substância teste.

Ao término do estudo os animais que receberam a maior dose apresentaram diminuição do peso do fígado e os machos tratados com a dose em questão exibiram redução do peso testicular.

Exames macroscópicos durante a necropsia dos animais que morreram durante o tratamento revelaram aumento, com dose-relacionada, na incidência de opacidade ocular. Incidência de alterações subpleurais foi observada nos animais que morreram ao término do estudo. Em ambos os casos tais ocorrências foram mais predominantes nas fêmeas tratadas com 75 ppm e nos machos e fêmeas que receberam a maior dose da substância teste.

A avaliação microscópica dos tecidos dos animais tratados com as duas maiores doses revelou a presença de lesões proliferativas no epitélio alveolar.

Foi observada incidência de hidrocefalia nos grupos controle e tratado, com exceção dos machos não tratados que sobreviveram até o término do estudo.

4.3.1.2 Genotoxicidade

Os estudos sobre os efeitos genotóxicos do paraquate decorrentes de mutações gênicas, cromossômicas e de lesões na estrutura bioquímica do DNA são contraditórios, havendo entre os ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*, em vários sistemas, tanto resultados positivos quanto negativos. Esses resultados podem ser observados na tabela 1 adaptada do International Programme on Chemical Safety (2003) sugerindo que o paraquate tem potencial mutagênico em testes *in vitro*.

Na literatura científica o estudo de D`Souza et al. (2006) descreve *in vivo* a genotoxicidade do paraquate em células germinativas de ratos machos. A indução de micronúcleos foi observada nas células da medula óssea de ratos tratados com paraquate na dose de 6 a 30 mg/kg em única aplicação via dérmica (D`SOUZA; ZAIN; RAJU, 2005). Esses resultados, associados aos relacionados na tabela 1, apontam que além de potencialmente genotóxico *in vitro* o paraquate também induz efeitos genotóxicos *in vivo*.

Tabela 1: Testes conduzidos *in vitro* e *in vivo* para avaliar o potencia genotóxico do ingrediente ativo paraquate

<i>In vitro</i>					
Teste	Animal/micro-organismo/células	Concentração/Dose	Pureza (%)	Resultados	Referências
Mutação reversa	<i>Salmonella. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	1 - 1000µg/placa	>99,9	Negativo (com e sem ativação metabólica)	McGregor, 1977 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> , Cepas: TA1535, TA1538, TA98, TA100	0.5-500 µg/placa	100	Negativo (com e sem ativação metabólica)	Shirasu et al., 1978 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>Escherichia coli</i> , Cepa: WP2 <i>hcr</i>	0.5-500 µg/placa	100	Negativo (com e sem ativação metabólica)	Shirasu et al., 1978 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> , Cepas: TA1535, TA1538, TA98, TA100	0,16-5000 µg/placa	> 99	Negativo (com e sem ativação metabólica)	Anderson, 1977 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	1-50 µg/placa	ND	Negativo	Benigni et. al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	Não especificada	ND	Negativo	Eisenbeis <i>et al.</i> , 1981 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA98 e TA100	0 – 1 nmol/L	ND	Negativo	Moody & Hassan 1982, <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA98 e TA100 <i>Escherichia coli</i> , Cepa: WP2 <i>hcr</i>	Não especificada	ND	Negativo, mas não considerou os resultados completos	Shirasu et al., 1982 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 e TA100 <i>Escherichia coli</i> , Cepa: WP2 <i>hcr</i>	5000 µg/placa	ND	Negativo	Moriya et al., 1983 <i>Apud</i> IPCS (2003)

Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA97, TA98 e TA100	0 – 20 µg/placa	ND	Negativo	Lin et al., 1988 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA97, TA98 e TA100	0 – 50 µg/placa	ND	Negativo	Lin et al., 1989 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA102	10 ng/placa	ND	Negativo	Levin et al., 1984 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 e TA100 <i>Escherichia coli</i> , Cepa: WP2 <i>hcr</i>	0,5 – 500 µg/placa	ND	Negativo	Shirasu et al., 1978 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>E. coli</i> Cepa IC203 (<i>oxyR</i> deficiente) e WP2 (<i>uvrA/Pkm</i>)	1 µg/placa	ND	Negativo	Martinez et al., 2000 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA100 e TA98	0,06 µmol/placa	ND	Negativo	Nishimura et al., 1982 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepas: TA102 e TA2638 <i>E. coli</i> Cepas: WP2/Pkm101 e WP2 <i>uvrA/Pkm</i> 101	0 – 10 µg/placa	ND	Positivo	Yamaguchi 1981 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA100	20 µg/placa	ND	Negativo	Watanabe et al., 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação <i>forward</i>	Linfoma de camundongo (L5178Y células Tk ^{+/+})	31,3 – 1000 µg/placa	45,66	Negativo (com e sem ativação metabólica)	Clay & Thomas, 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação <i>forward</i> (lôcus <i>Hprt</i>)	Hamster chinês (células V79)	1 – 5 mmol/L	ND	Negativo	Speit et al., 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação <i>forward</i> (mutação para resistência a azaguanina)	<i>S. typhimurium</i> Cepas: His G46, TA92 e TA1535	0,1 – 1 µg/placa	ND	Positivo	Benigni et al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação <i>forward</i>	<i>S. typhimurium</i>	0,1 – 2,5 µg/placa	ND	Positivo	Bignami &

(mutação para resistência a azaguanina)	Cepas: His G46, TA92 e TA1535, TA 1538 e TA100				Crebelli, 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste <i>Umu</i>	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA1535/Psk1002	1000 – 3333 µg/mL	ND	Positivo	Oda et al., 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste <i>Umu</i>	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA1535/Psk1002	1000 µg/mL	ND	Positivo	Nakamura et al., 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste <i>Umu</i>	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA1535/Psk1002	0,1 ml/tubo	ND	Negativo	Degirmenci et al, 2000 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste <i>Umu</i>	<i>E. coli</i> Cepas:K12 AB1157, AB2463 H/r30, H/s30, NG30, R15, B/r e B _{s-1}	4 mg/ml	ND	Positivo	Degirmenci et al, 2000 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de indução de dano ao DNA	<i>E. coli</i> Cepa: WP2 _s (<i>lambda</i>)	0,02 – 67,11 µmmol/L	ND	Positivo (com e sem ativação metabólica)	DeMarini & Lawrence (1992) <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de indução de dano ao DNA	<i>E. coli</i> Cepa: PQ300	Não especificada	99	Negativo	Eder et al., 1989 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de indução de dano ao DNA	<i>E. coli</i> Cepa: PQ37, PM21 e GC4798	Não especificada	ND	Negativo	Müller & Jans 1992 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Reparo de DNA	<i>S. typhimurium</i> Cepa: TA1538 e TA1978	100 µg/placa	ND	Positivo	Benigni et al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação gênica	<i>Aspergillus nidulans</i> (ensaio de placa)	0 – 1000 µg/placa	ND	Positivo	Benigni et al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação gênica	<i>A. nidulans</i> (ensaio líquido)	20 mg/mL	ND	Negativo	Benigni et al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Recessivo Letal	<i>A. nidulans</i> (ensaio líquido em confidio quiescente)	20 mg/mL	ND	Positivo	Benigni et al., 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)

Recombinação intracromossomal	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0 – 35 mg/mL	ND	Negativo	Brennan et al., 1994 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dano ao DNA	<i>S. cerevisiae</i>	1 – 20 mmol/L	ND	Negativo	Paesi-Toresan et al., 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Conversão gênica	<i>S. cerevisiae</i>	100 – 900 mg/kg	ND	Positivo	Parry 1973, <i>Apud</i> IPCS (2003)
Conversão gênica	<i>S. cerevisiae</i>	1000 mg/kg	ND	Negativo	Siebert & Lemperle 1974 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa e forward	<i>Nostoc muscorum</i>	50 e 75 mg/kg	ND	Positivo	Vaishampayan 1984a <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa e forward	<i>Nostoc muscorum</i>	25 e 75 mg/kg	ND	Positivo	Vaishampayan 1984b <i>Apud</i> IPCS (2003)
Citogenético	<i>Vicia fava</i> (feijão fava)	Não especificada	ND	Negativo	Gopalan & Njagi 1979, <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação somática (teste ponto de asa)	<i>Drosophila melanogaster</i>	2 – 8 mmol/L	99	Negativo	Torres et al., 1992 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio SMART	<i>D. melanogaster</i>	Não especificada	ND	Negativo	Ramel & Magnusson 1992 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio SMART	<i>D. melanogaster</i>	0 – 10 mmol/L	ND	Negativo	Gaivao & Comendador 1996 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio SMART	<i>D. melanogaster</i>	0 – 10 mmol/L	ND	Positivo	Gaivao et al., <i>Apud</i> IPCS (2003)

Ensaio SMART	<i>D. melanogaster</i>	0 – 16 mmol/L	ND	Negativo	Vontas et al. 2001 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de cromossomo	<i>D. melanogaster</i> (fêmeas com o gene <i>mus 302</i> com “defeito” no mecanismo de reparo)	200 mg/kg	ND	Negativo	Woodruff et al. 1983 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação reversa e <i>forward</i> (locus <i>Tk</i>)	Linfoma de camundongos (células L5178Y)	0-200 µg/mL	ND	Positivo	McGregor et al. 1988 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Mutação para resistência a tioguanina	Hamster chinês (células V79 – linhagem transfectada com bactérias <i>gpt</i> (G12, G10))	200 – 300 µmol/L	ND	Negativo	Kitahara et al. 1996 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Aberrações cromossômicas	Células de hamster chinês	≤200 µg/mL	45	Positivo	Lin et al. 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Aberrações cromossômicas	Células de hamster chinês resistente ao peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂)	50 – 400 µg/mL	ND	Positivo	Sawada et al. 1988 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Aberrações cromossômicas e teste de troca entre cromátides irmãs	Fibroblasto de hamster chinês	3 – 10 mmol/L (aberrações cromossômicas) 0 – 0,075 mmol/L (teste de troca de cromátides irmãs)	ND	Positivo	Nicotera et al. 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Aberrações cromossômicas e teste de troca entre cromátides irmãs	Células do pulmão de hamster chinês	0,08 – 20 µmol/L	ND	Positivo	Tanaka & Amano 1989 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Aberrações cromossômicas	Cultura de linfócitos de sangue humano (sangue periférico)	1 – 50 µg/mL	99	Negativo	Ribas et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de troca entre cromátides irmãs	Células do ovário de hamster chinês	0,625 – 100 µg/mL	45	Negativo	Wang et al. 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de troca entre cromátides irmãs	Células do epitélio traqueal de ratos	0,625 – 100 µg/mL	45	Positivo	Wang et al. 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)

Teste de troca entre cromátides irmãs	Cultura de linfócitos de sangue humano (sangue periférico)	1 – 4000 µg/mL	99	Positivo	Ribas et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Teste de troca entre cromátides irmãs	Células do pulmão de hamster chinês	1,2 – 245 µg/mL	99,4	Positivo (com e sem ativação metabólica)	Howard et al. 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Citogenético	Linfócitos humanos	250 – 2500 µg/mL	99,6	Clastogênico em doses tóxicas	Sheldon et al. 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de micronúcleos	Cultura de linfócitos de sangue humano (sangue periférico)	1 – 4000 µg/mL	99	Negativo	Ribas et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de micronúcleos (otimizado para detectar reparo de excisão)	Cultura de linfócitos de sangue humano (sangue periférico)	25 – 100 µg/mL	99	Negativo	Surrallés et al. 1995 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Síntese de DNA não programada	Células epiteliais humanas	20 – 2000 µg/placa	ND	Positivo (sem relação dose-resposta)	Benigni et al. 1979 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Síntese de DNA não programada	Timócitos de ratos e linfócitos de sangue periférico humano	180 – 1800 µg/mL (Timócitos de ratos) 900 µg/mL (linfócitos humanos)	95	Equivocado	Rocchi et al. 1980 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Síntese de DNA não programada	Hepatócitos primários de ratos	10 ⁻⁹ – 10 ⁻² mol/L	99,6	Negativo	Trueman et al. 1985 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa para avaliar danos ao DNA	Linfócitos de sangue periférico humano	≤2000 µg/mL (4h)	99	Positivo (com e sem ativação metabólica)	Ribas et al. 1995 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa para avaliar danos ao DNA	Macrófagos alveolares de ratos e células epiteliais tipo II	10 µmol/L	ND	Positivo	Dusinska et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa para avaliar danos ao DNA	Células de hamster chinês	1 – 5 mmol/L	ND	Negativo	Speit et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa	Células astrogliais de ratos	20 – 80 µmol/L	ND	Positivo	Frederiksen &

para avaliar danos ao DNA					Clausen <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa para avaliar danos ao DNA	Células humanas das linhagens A549 e THP-1	10 – 100 µmol/L	ND	Positivo	Don Porto Carera et al. 2001 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Ensaio cometa para avaliar danos ao DNA	Células humanas das linhagens HeLa e Hep G2 e linfócitos periféricos humanos	0 – 350 µmol/L	ND	Positivo	Petrovska & Dusinska 1999 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dano cromossomal	Fibroblastos de hamster chinês	0,2 – 0,8 mg/mL (3h)	ND	Positivo	Sofuni & Ishidate 1988 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dano cromossomal	Células de hamster chinês	0,8 mg/mL (3h)	ND	Positivo	Sofuni et al. 1988 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dano cromossomal	Células V79 de hamster chinês	1 – 5 mmol/L	ND	Negativo	Speit et al. 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)

In vivo

Teste	Animal/micro-organismo/células	Concentração/Dose	Pureza (%)	Resultados	Referências
Formação de micronúcleos	Camundongo	51,75 e 82,8 mg (Dose única administrada por gavagem)	33,07	Negativo	Sheldon et. al. <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de micronúcleos	Camundongo (machos albinos da linhagem Swiss)	83 mg/kg de p.c.	ND	Positivo	Prabakaran & Moorthy 1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de	Camundongo (machos da linhagem ICR)	15 mg/kg de p.c. (2x)	98	Positivo	Melchiorri et al.

micronúcleos		(intraperitoneal)			1998 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de micronúcleos	Camundongo (Fêmeas prenhas da linhagem Swiss)	10 ou 20 mg/kg de p.c. (subcutânea)	99	Negativo	Pena et al. 1999 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Formação de micronúcleos	Camundongo (machos da linhagem Swiss)	20 mg/kg de p.c. (2x) (intraperitoneal)	ND	Positivo	Ortiz et al. 2000 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Citogenético	Rato (derivado de Swiss)	6,5 – 19 mg/kg de p.c. (5 dias por gavagem)	100	Negativo	Anderson et al. 1978 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Citogenético	Rato (Alpk: AP derivado de Wistar)	15 – 150 mg/kg de p.c. (dose única administrada por gavagem)	33,07	Negativo	Howard et al. 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dano cromossomal	Camundongo (machos CFLD)	* Dose única de 60 mg/kg de p.c. * 2,4 mg/kg de p.c. duas vezes por semana durante 6 semanas * Dose única de 15 mg/kg de p.c. administrada por via intraperitoneal * 0,55 – 5,5 mg/kg de p.c. administrada por via intraperitoneal (5x)	25	Negativo	Selypes et al. 1978 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Síntese não programada de DNA	Rato (Alpk: AP derivado de Wistar)	45 -* 120 mg/kg de p.c. (dose única administrada por gavagem)	33,07	Negativo	Trueman & Barber 1987 <i>Apud</i> IPCS (2003)

Dano ao DNA	Rato (machos da linhagem Wistar)	20 mg/kg de p.c. (administrada por via intraperitoneal)	ND	Negativo	Sorensen & Loft 1999 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dominante letal	Camundongo (machos da linhagem Swiss-Webster)	66 mmol/kg de p.c. por dia	ND	Negativo	Pasi et al 1974 <i>Apud</i> IPCS (2003)
Dominante letal	Camundongo (machos da linhagem CD-1)	0,04 – 4 mg íon/kg de p.c. por dia	23,8	Negativo	Anderson et al. 1976 <i>Apud</i> IPCS (2003)

ND – Não determinada

Fonte: International Programme on Chemical Safety (com adaptações)

4.4 Toxicidade sobre o sistema endócrino, reprodutivo e desenvolvimento

4.4.1 Toxicidade sobre o sistema endócrino

A inibição da síntese de aldosterona a partir do precursor 18-hidroxycorticosterona foi observada durante a exposição ao paraquate em um estudo realizado com patos (BLANCHOUIN-EMERIC et al., 1988). Essa reação ocorre normalmente na medula adrenal em condições de aerobiose, catalisada pela enzima CYP11B2 que na forma reduzida fornece elétrons para o paraquate, em vez dos seus aceptores naturais. Dessa maneira, a exposição ao paraquate torna o sítio de ligação ao esteróide da enzima inacessível para a 18-hidroxycorticosterona (BLANCHOUIN-EMERIC et al., 1988), podendo aumentar os níveis de corticosterona. Outro estudo corrobora esse efeito, demonstrando a indução da redução da CYP pelo paraquate em bovinos (KLIMEK; SCHAAP; KIMURA, 1983).

Um estudo de casos de intoxicação de 11 seres humanos pela ingestão de paraquate descreve que 6 pacientes morreram entre o quinto e o oitavo dia após a exposição. Nesses pacientes, os níveis séricos de hormônios esteróides adrenais, encontravam-se elevados (BÁRSONY; KERTÉSZ, 1985).

Efeito semelhante foi observado no estudo de Rose e colaboradores, onde ratos apresentaram maior liberação de catecolamina e corticosteróides quando expostos ao paraquate (ROSE et al., 1974). Também foi observado aumento de glicose sanguínea e do glicogênio hepático, provavelmente mediados pelas adrenais, uma vez que animais adrenalectomizados não demonstraram tal efeito (ROSE et al., 1974). O aumento de glicose sanguínea, dentre outros fatores, pode ser provocado pela liberação de catecolaminas e corticosteróides (FITZGERALD; GOLDFIEN, 2004). O aumento do glicogênio hepático também foi observado e pode estar associado ao aumento da liberação de corticosteróides (FITZGERALD; GOLDFIEN, 2004). Essa estimulação das adrenais provocada pelo paraquate pode ser determinante na manifestação de outros efeitos tóxicos. Nesse estudo, os autores descreveram que os efeitos observados ocorreram em condições onde não houve formação de radicais livres, principal mecanismo de ação tóxica do paraquate.

Por outro lado, o estresse oxidativo sabidamente causa diversos efeitos sobre diversos processos fisiológicos como o desenvolvimento de resistência à insulina (WOLFF; JIAN; HUNT, 1991; PAOLISSO et al., 1994). Em um estudo com cultura de hepatócitos de ratos expostos ao paraquate foi observada a diminuição da supressão da proteína ligante de fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1) e da enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) (KIMURA et al., 2007). A IGFBP-1 media a estabilidade, assim como a interação com seus receptores, dos fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF) (LEROITH et al., 1992). Estes, por sua vez, desempenham diversas funções como regulação do crescimento fetal e pós-natal, diferenciação e divisão celular, hematopoiese, esteroidogênese ovariana (STYNE, 2004). A PEPCK é uma enzima controladora da gliconeogênese. Quando em níveis adequados, a insulina inibe o IGFBP-1 e a PEPCK regulando o metabolismo da glicose e a gliconeogênese (JONES; CLEMMONS, 1995; RAJKUMAR et al., 1996). Consequentemente a inibição insulina-dependente da regulação de IGFBP-1 e da PEPCK, decorrente da interferência do paraquate com a sinalização da insulina pode desencadear efeitos como a diabetes mellitus não-insulina dependente e alterar processos metabólicos importantes (VALERA et al., 1994).

A hiperglicemia já foi demonstrada em ratos (GIRI et al., 1979) e cães (GIRI et al., 1983) durante a exposição ao paraquate. Em cães também se observou o aumento dos níveis plasmáticos de cortisóis e catecolaminas e a diminuição de insulina (GIRI et al., 1983). Esses achados comprovam os efeitos decorrentes da exposição ao paraquate na alteração dos mecanismos de regulação mencionados nos parágrafos anteriores.

4.4.2 Efeitos adversos sobre o sistema reprodutivo

4.4.2.1 Estudos experimentais

A toxicidade reprodutiva pode ser definida como a ocorrência de efeitos adversos no sistema reprodutivo após a exposição a uma substância química. A toxicidade pode ser direcionada aos órgãos reprodutivos e/ou ao sistema endócrino. A manifestação da toxicidade pode ser identificada como alterações no comportamento sexual, fertilidade, desfechos da gravidez ou modificações em outras funções que

dependem da integridade do sistema reprodutivo de maneira geral (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2001).

a) Estudos de toxicidade reprodutiva: multigeração

Diversos estudos para avaliar toxicidade reprodutiva multigeração do paraquate sobre ratos e camundongos foram realizados. As doses usadas variaram de 25 a 150 mg/kg de paraquate, dependendo do tipo de estudo e da espécie estudada. Em estudo de toxicidade reprodutiva de três gerações realizado com ratos Wistar expostos a 0, 30 ou 100mg/kg de paraquate não foram observados efeitos sobre o desempenho reprodutivo nem sobre o sistema reprodutivo dos animais. No entanto, a avaliação histopatológica revelou alterações hidrópicas nos túbulos renais dos lactentes expostos a 100mg/kg de paraquate (FLETCHER et al., 1972 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2003).

Em outro estudo de três gerações, ratos Wistar foram expostos a 0; 25, 75 e 150 mg/kg de paraquate. Foi observado um aumento da mortalidade de fêmeas da geração F₀ e F₁ expostas a maior dose no período de lactação. A principal alteração observada nesse estudo foi o marcante efeito sobre o tecido pulmonar. Os animais de todas as gerações apresentaram edema alveolar e perivascular, infiltração de células inflamatórias (principalmente macrófagos, e alguns neutrófilos). Também foi observado profibroblastos e fibrose (LINDSEY et al., 1982 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2003).

Em um estudo de toxicidade reprodutiva de três gerações com ratos Sprague-Dawley expostos a 100, 200 ou 400 mg/kg de paraquate, realizado por Suzuki et al. (1983 apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2003) também foram encontradas alterações no tecido pulmonar. Essas alterações foram caracterizadas por hiperplasia alveolar, fibrose, congestão, hemorragia, edema, atelectasia e fibrose e hiperplasia da parede pulmonar. Além disso, também foram observados outros efeitos adversos, tais como, morte, redução do consumo de alimentos, redução do peso corporal e retardo da abertura de vagina. Em um estudo de toxicidade reprodutiva duas gerações realizado com camundongos expostos a 0; 45, 90 ou 125 mg/kg de paraquate, a análise histopatológica dos pulmões maternos e dos

filhotes apresentou anormalidades histopatológicas, tal como fibrose (DIAL; DIAL, 1987).

Estudo 1 – Duas gerações

Ano: 1982

Espécie: Rato (Alderley Park - derivado de Wistar)

Número de animais: 30♀/grupo e 15♂/grupo

Doses: 25, 75 e 150 ppm

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: 12 semanas antes do acasalamento para produzir a geração F_{1a}. Os animais da geração parental acasalaram novamente para formar a segunda geração (F_{1b}). Os animais receberam dieta contendo a substância teste durante todo o estudo.

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 32,7%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar a toxicidade do ingrediente ativo Paraquate sobre o potencial reprodutivo de ratos expostos ao agrotóxico em questão.

As fêmeas das gerações F₀, F₁ e F₂ que foram tratadas com a maior dose exibiram alta incidência de mortalidade (27 – 43%) devido aos efeitos causados aos pulmões em virtude da exposição ao paraquate. As principais alterações pulmonares foram: descoloração vermelha ou púrpura, congestão, edema, fibrose, formação de membrana hialina, infiltração celular inflamatória, as mesmas corresponderam por 27 a 35% dos danos observados nos pulmonares. Também foi observada incidência de histiocitose alveolar nos pulmões dos animais (machos e fêmeas) tratados com as duas maiores doses. Nas fêmeas das gerações F₀, F₁ e F₂ a incidência dessa alteração foi de 28 – 40% no grupo controle, 28 – 54% nas fêmeas tratadas com a menor dose, 62 – 80% no grupo exposto a 75 ppm e 80 – 100% no grupo testado com a maior dose. Nos machos as incidências corresponderam a 11 – 30%, 0 – 13%, 10 – 71% e 50 – 86%, respectivamente.

Os achados histológicos frequentemente encontrados ao término do estudo foram hidronefrose, nefrocalcinose, congestão pulmonar e/ou hemorragia alveolar, infiltração celular inflamatória perivascular nos pulmões, hipoplasia, atrofia e/ou necrose testicular. Entretanto a incidência desses achados não foi dose-relacionada.

Baseado nesses achados, o NOEL e o LOEL para toxicidade sistêmica foram 25 ppm (1,25 mg/kg/dia) e 75 ppm (3,75 mg/kg/dia), respectivamente. O NOEL para toxicidade reprodutiva foi 150 ppm (7,5 mg/kg/dia).

b) Estudos de toxicidade reprodutiva: efeitos sobre o sistema reprodutivo masculino

D'Souza et al. (2006) realizaram um estudo para avaliar os efeitos da exposição dérmica ao paraquate sobre as células germinativas de ratos machos. Ratos Sprague-Dawley receberam 0; 6; 15 e 30 mg/kg de paraquate, por via dérmica, uma vez por dia durante 5 dias e foram sacrificados nos dias 7, 14, 28, e 42 após a última exposição. A suspensão de espermatozoides foi obtida pela mistura da cauda do epidídimo e do ducto deferente com o objetivo de realizar as seguintes análises: morfologia, contagem e análise da mortalidade e motilidade dos espermatozoides. A contagem dos espermatozoides estava diminuída ($p < 0,05$) nos dias 7 e 14 e foi observado um aumento de espermatozoides anormais ($p < 0,05$) nos 4 diferentes tempos de sacrifício (dias 7, 14, 28 e 42). Outras alterações encontradas foram o aumento significativo da mortalidade e danos sobre a motilidade dos espermatozoides. O autor concluiu que o paraquate é genotóxico e citotóxico para as células germinativas de ratos machos (ver 4.3.1.2).

4.4.2.2 Estudos epidemiológicos

A ingestão do paraquate durante a gestação provoca óbitos fetais ou neonatais (TALBOT; HSIEH, 1988 apud POSEICION; OSTREA; BIELAWSKI, 2007). Esse achado pode ser corroborado pelo fato do paraquate atravessar a barreira

transplacentária e chegar ao tecido pulmonar, promovendo fibrose (CHONCHAI; TIAWILAI, 2007).

Em outro estudo, o paraquate foi detectado em amostras de mecônio de recém nascidos, cujos pais trabalhavam em plantação de banana como aplicadores de paraquate nas Filipinas. A investigação detectou a prevalência de 2,8% de exposição fetal ao paraquate. O mecônio é um bom indicador para detectar a exposição a xenobióticos ocorrida após dois trimestres da gestação (POSEICION; OSTREA; BIELAWSKI, 2007).

4.4.3 Efeitos adversos sobre o desenvolvimento

A toxicidade do desenvolvimento refere-se aos efeitos adversos no organismo em formação que ocorrem após a exposição a substâncias químicas antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal, pós-natal até a maturação sexual. Efeitos adversos no desenvolvimento podem ser detectados em qualquer momento da vida de um indivíduo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2001).

Camundongos

Bus et al. (1975) realizaram um estudo para verificar os efeitos tóxicos do paraquate sobre os fetos de camundongos. Os camundongos receberam 1,67 e 3,35 mg/kg de paraquate via intraperitoneal (ip) ou 20 mg/kg via oral diariamente do dia 8 ao dia 16 de gestação. Foi observado um aumento das esternébras não ossificadas, mas nenhum outro efeito teratogênico foi encontrado. Após a administração ip, no dia 11 de gestação, observou-se presença do [¹⁴C]paraquate no embrião de camundongos. Em estudos de distribuição do paraquate no período perinatal, foi observada maior quantidade de [¹⁴C]paraquate retido no tecido pulmonar de camundongos e ratos no período pós-natal do que nos tecidos do fígado e rins. No entanto, em estudos de toxicidade reprodutiva pré-natal, o [¹⁴C]paraquate estava retido no tecido pulmonar de fetos de ratos após a exposição materna ao paraquate no dia 21 de gestação, mas não após a exposição materna ao paraquate no dia 16 de gestação. O autor sugere que os sítios de ligação do desenvolvimento pré-natal ou o processo de transporte ativo para a

entrada do paraquate dentro dos pulmões ou a elevada tensão de oxigênio nos pulmões no período pós-natal contribuem para a retenção do paraquate no tecido pulmonar.

Palmer (1992) realizou um estudo de toxicidade do desenvolvimento com camundongos Crl:CD1 (ICR) BR. Os animais foram expostos a 0; 7,5; 15 e 25 mg/kg de paraquate do dia 6 ao dia 15 de gestação por via oral, gavagem. Na dose mais alta, houve cinco mortes nos dias 15-17 (quatro animais foram sacrificados, pois apresentaram sinais fortes de intoxicação, e um animal foi encontrado morto). Nos quatro animais mortos *in extremis*, foram observados sinais clínicos de toxicidade tais como piloereção, respiração com dificuldade, hipotermia, hipoatividade, postura arqueada e olhos e extremidades pálidas. A necrópsia dos animais sacrificados *in extremis* revelou manchas vermelhas escuras nos pulmões, e em todos os animais observou-se um aumento do peso relativo e absoluto dos pulmões. Na maior dose estudada os fetos apresentaram retardo na ossificação das vértebras caudais e dos ossos occipital e astragalus, além de esternébras anômalas.

Ratos

Um estudo de toxicidade reprodutiva em ratos foi realizado para avaliar os efeitos do paraquate sobre os ductos arteriais de fetos de ratos (MASAOKA et al., 1994). Os animais receberam 2; 7 ou 25 mg/kg de paraquate por via subcutânea no dia 21 de gestação. Os diâmetros do ducto arterial (DA) dos fetos foram medidos 1; 3; 6 e 24 horas após a injeção. Os animais expostos a 7 mg/kg apresentaram significativa constrição do DA 3 horas após o tratamento com paraquate, enquanto os animais que receberam 25 mg/kg de paraquate mostraram significativa constrição após 3 e 6 horas de tratamento. Os resultados do estudo indicam que o paraquate induz constrição dose-dependente do DA dos fetos de ratos quando administrado em estágios tardios da gestação. Esse mesmo efeito foi observado por Shirai et al. (1994) em um estudo de toxicidade reprodutiva com ratos expostos a 25 mg/kg de paraquate no dia 19 de gestação.

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento realizado com ratos expostos 1; 5 ou 10 mg/kg de paraquate entre os dias 6-15 de gestação (HODGE et al., 1978a apud INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, 2003), os sinais clínicos de toxicidade materna foram piloereção, perda de peso e dificuldade

respiratória a partir da dose de 5mg/kg de paraquate. Redução do ganho de peso corpóreo materno foi observada nas doses de 5 e 10 mg/kg, sendo o efeito mais pronunciado na dose mais alta. Além disso, as mães encontradas mortas, que foram expostas a maior dose apresentaram áreas vermelhas nos pulmões, edema pulmonar com infiltração polimorfonuclear e degeneração tubular proximal nos rins. Leve redução no peso fetal foi observada nas doses de 5 e 10 mg/kg (a significância em $p < 0,05$ na dose de 5 mg/kg dependeu de uma fêmea que teve 12 reabsorções de 14 implantes, e os dois fetos eram muito pequenos). Diferenças significativas entre os grupos quanto a sobrevivência fetal, número de fetos viáveis, proporção de fêmeas com reabsorções, números de corpos lúteos e razão de sexos não foram observadas. Entretanto, se a fêmea da dose de 5 mg/kg, que teve 12 reabsorções de 14 implantes, fosse incluída, diferença seria observada quanto aos fetos viáveis, se comparado ao grupo controle. Foi observado retardo na ossificação (vértebras da cauda e dígitos dos membros anteriores e posteriores) nas doses de 5 e 10 mg/kg.

O paraquate possui potencial de alterar o desempenho reprodutivo de seres humanos de acordo com os achados de estudos experimentais e epidemiológicos. Em animais foram observadas alterações sobre os sistemas respiratório, reprodutivo masculino e feminino, alterações ósseas e no desenvolvimento, quando a exposição ocorreu no período pré-natal e lactação. Já em seres humanos o paraquate mostrou ser capaz de atravessar a barreira transplacentária e, dessa maneira, causar seus efeitos tóxicos nesses períodos críticos do desenvolvimento.

Estudo 1

Ano: 1978

Espécie: Rato (Alderley Park)

Número de animais: 30♀/dose

Doses: 1, 5 e 10 mg/kg de peso corpóreo/dia

Via: Oral (gavagem)

Tempo de exposição: 6º ao 15º dia de gestação

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 100%

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O estudo avaliou os efeitos do ingrediente ativo paraquate sobre o desenvolvimento embrionário de ratos. As principais alterações observadas no grupo exposto a maior dose foram: significativa redução de peso corporal das fêmeas durante a gestação e do peso corpóreo dos fetos, edematose e redução do tamanho dos filhotes, ligeiro retardo de ossificação dos dedos e das caudas nos filhotes. Piloereção, postura encurvada e respiração acelerada nas genitoras.

Sete fêmeas tratadas com a maior dose foram encontradas mortas durante o tratamento, a avaliação macroscópica mostrou pulmões manchados, edema e fluido nos alvéolos, alterações degenerativas nos túbulos proximais dos rins e extensiva alteração degenerativa da medular lombar, em relação ao controle.

As fêmeas expostas as duas maiores doses (5 e 10mg/kg/dia) apresentaram, em comparação ao controle, piloereção, peso corporal reduzido, postura encurvada, respiração acelerada e manchas em torno do nariz e da cabeça. Durante a gestação o peso corporal foi significativamente reduzido nas fêmeas que receberam 5mg/kg/dia e 10mg/kg/dia.

Nos grupos tratados com 5mg/kg/dia e 10mg/kg/dia o peso médio dos fetos apresentou redução (com significância estatística). Também foi observado ligeiro retardo de ossificação dos dedos das patas dianteiras, das patas traseiras e também da cauda.

Estudo 2

Ano: 1992

Espécie: Camundongos – Crl: CD-1(ICR) BR

Número de animais: 26♀/dose

Doses: 7,5; 15 e 25 mg/kg de peso corpóreo/dia

Via: Oral (gavagem)

Tempo de exposição: 6º ao 15º dia de gestação

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 38,2% p/v íon dicloreto de paraquate

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O estudo avaliou os efeitos do ingrediente ativo paraquate sobre o desenvolvimento embrionário e fetal de camundongos quando administrado durante a organogênese.

No grupo tratado com a maior dose, cinco fêmeas morreram antes do término do estudo. Antes de morrer, as mesmas apresentaram piloereção, dificuldade de respiração, postura encurvada, hipotermia, hipoatividade, palidez das patas e dos olhos. Na necropsia, foram detectadas manchas escuras e avermelhadas nos lobos pulmonares, o peso corporal foi significativamente reduzido em relação ao controle, os fetos presentes no útero desses animais foram encontrados ainda vivos.

As fêmeas tratadas com 25mg/kg/dia exibiram significativa redução de peso corpóreo (principalmente durante o final da gestação) em relação ao controle. A necropsia desses animais mostrou manchas vermelhas escuras nos lobos pulmonares, ligeira diminuição no peso absoluto de rins em relação ao controle, entre outras alterações.

Nos fetos, ocorreu um caso de espinha bífida em um animal exposto a 7,5 mg/kg/dia de dose, fenda palatina e agenesia renal unilateral em um animal exposto a 15mg/kg/dia. Aumento na incidência de ossificação incompleta das vértebras da cauda, astrágalo não ossificado e surgimento de 14^o vértebra torácica foram alterações verificadas entre os animais expostos a maior dose. As alterações ósseas citadas apresentaram incidência semelhante ao observado no controle histórico.

Também foi observada a ocorrência de aumento unilateral da cavidade pélvica do rim entre os fetos expostos a 15 e 25 mg/kg/dia, verificado em 11 e 10 fetos, respectivamente, retardo na ossificação occipital em seis ninhadas e média de peso corporal significativamente reduzida no grupo exposto ao maior nível de dose em comparação ao controle.

O NOEL materno e fetal foi 15mg/kg/dia.

4.5 Neurotoxicidade

O paraquate pode provocar intoxicação por ingestão, inalação ou contato dérmico (BROOKS et al., 1999; SCHMITT et al., 2006).

Os mecanismos de neurotoxicidade associados à exposição ao paraquate são mediados via estresse oxidativo. A toxicidade do paraquate em mamíferos envolve a liberação de radicais livres de oxigênio (superóxido e peróxido de hidrogênio) próximo às membranas mucosas resultando em danos a diferentes órgãos. Esses radicais são instáveis e reagem rapidamente com ácidos graxos, provocando as lesões (AFZALI, GHOLYAF, 2008; BOVE et al., 2005; PETER et al., 1992 apud SCHMITT et al., 2006; TINOCO et al., 1993; ZAIDI et al., 2009).

Estudos evidenciam que o paraquate não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (BARTLETT et al., 2009; BOVE et al., 2005). Todavia, a ação neurotóxica pode ocorrer devido ao comprometimento da barreira hematoencefálica em decorrência de infecções, traumas ou exposição in útero. Outro possível meio de entrada do paraquate no cérebro (afetando células estriatais e neuronais) é através de um mecanismo de transporte mediado por aminoácidos (SHIMIZU et al., 2001). O acúmulo do paraquate no cérebro também pode decorrer de exposições crônicas e a altas doses ou mesmo da degeneração neuronal resultante de exposições repetidas, resultando em um efeito tóxico cumulativo nos neurônios dopaminérgicos (BARTLETT et al., 2009).

Ao atravessar a barreira hematencefálica, o paraquate pode provocar lesões no sistema nervoso central, principalmente nos neurônios dopaminérgicos do núcleo estriado, induzindo toxicidade dopaminérgica no cérebro (BROOKS et al., 1999; SHIMIZU et al., 2001).

O paraquate também pode provocar danos em regiões do cérebro que não possuem barreira hematoencefálica (BARLETT et al., 2009; GRANT; LANTOS; PARKINSON, 1980; HUGHES, 1988). Em exame post-mortem, Grant, Lantos e Parkinson (1980) evidenciaram edema cerebral generalizado e hemorragia em 08 vítimas de envenenamento por paraquate. Hughes (1988) encontrou dano cerebral ao redor do lateral e terceiro ventrículos em uma vítima de suicídio de 20 anos de idade que ingeriu 50-100 ml de uma solução de paraquate 20%. Bartlett et al. (2009) demonstraram a presença de paraquate no cérebro de primatas, fornecendo evidências quantitativas de acúmulo do paraquate em determinadas estruturas cerebrais sem barreira hematoencefálica como na glândula pineal e nos ventrículos laterais.

O paraquate pode ainda estar envolvido na patogênese da doença de Parkinson, uma desordem neurodegenerativa que resulta da perda (morte) dos neurônios

dopaminérgicos presentes na substância negra no cérebro caracterizada por tremor progressivo, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural (BOVÉ et al., 2005; BROOKS et al., 1999; BROWN et al., 2006; CHEN et al., 2008; CHINTA et al., 2008; LIOU et al., 1997; McCOMACK et al., 2002 apud SHIMADA et al., 2009). É possível que exposição crônica a baixas doses de paraquate, em níveis não tóxicos para os pulmões, possa produzir uma síndrome definida pelo dano aos gânglios basais e provocar Parkinsonismo (BROOKS et al., 1999).

Estudos indicam que o risco de desenvolver Parkinson é maior em indivíduos expostos ao paraquate, sugerindo que esse composto pode atingir o sistema nervoso central (SNC) e comprometer neurônios dopaminérgicos (BROOKS et al., 1999; BROWN et al., 2006; LIOU et al., 1997). Evidências toxicológicas indicam ainda que o paraquate pode ter uma ação tóxica que potencializa o desenvolvimento da doença de Parkinson (BROWN et al., 2006).

Efeitos epigenéticos relacionados à intoxicação pelo paraquate podem estar envolvidos na etiologia da doença de Parkinson idiopática (BARTLETT et al., 2009).

Bartlett et al. (2009) não encontraram evidências de acumulação seletiva nos neurônios dopaminérgicos localizados no núcleo caudado e putame em exposição aguda, o que pode levar a crer que o dano aos neurônios dopaminérgicos ocasionando doença de Parkinson decorre de exposições crônicas e a altas doses ou mesmo da degeneração neuronal resultante de exposições repetidas (efeito tóxico cumulativo nos neurônios dopaminérgicos).

Quando o paraquate está associado a outros fatores de risco, os efeitos nigroestriatais são potencializados, evidenciando um importante mecanismo de interação na etiologia de processos neurodegenerativos (BARLOW et al., 2003; CICHETTI et al., 2005; CORY-SLECHTA et al., 2008; PRASAD et al., 2007; THIRUCHELVAM et al., 2002). O paraquate age sinergicamente com outros químicos como o fungicida maneb, potencializando seus efeitos neurotóxicos (BARLOW et al., 2003; THIRUCHELVAM et al., 2002).

Posecion, Ostrela e Bielawski (2008) verificaram que o paraquate atravessa a placenta, exercendo toxicidade sobre o feto e podendo causar danos ao cérebro. A presença do paraquate no mecônio de recém-nascidos evidencia os potenciais efeitos neurotóxicos na criança, que podem repercutir na vida adulta. O estudo também observa que a pode haver relação entre a exposição ao paraquate durante o período fetal e o desenvolvimento da doença de Parkinson na fase adulta da vida.

1.1. Manifestações clínicas

Os sintomas de intoxicação por paraquate em geral são dose-dependentes (AFZALI, GHOLYAF, 2008; SAMAI et al., 2008); todavia há casos descritos de intoxicações seguidas de óbito após exposição a baixas doses (SCHMITT et al., 2006).

A exposição ao paraquate pode provocar ansiedade, convulsões, ataxia e diminuição do estado de vigília. Pode ocorrer uma leucoencefalopatia hemorrágica que atinge o SNC, além de hemorragias e desmielinizações, bem como meningite hemorrágica (HONORÉ et al., 1994). Brooks et al. (1999) observaram em mamíferos efeitos como confusão, redução da atividade motora e perda das fibras nervosas dopaminérgicas estriatais e células neuronais presentes na substância negra.

O paraquate pode induzir desordens neurodegenerativas como a doença de Parkinson, causando efeitos comportamentais, eletrocorticais e neurodegenerativos (BROOKS et al., 1999; BROWN et al., 2006; CHEN et al., 2008; LIOU et al., 1997).

1.2. Estudos de neurotoxicidade em humanos

Ruiz-Bailén, Serrano-Córcoles e Ramos-Cuadra (2001) relataram um caso de intoxicação por paraquate com manifestações neurológicas seguidas de morte em um homem de 20 anos. O paciente apresentou inicialmente odinofagia, prurido faringeal, mal-estar geral e febre, evoluindo para enfisema pulmonar e pneumotórax, hipotensão, taquicardia taquipnéia e baixo nível de consciência. O paciente desenvolveu falência de múltiplos órgãos, com comprometimento renal, hepático, neurológico, respiratório, hemodinâmico e hematológico que culminaram com choque e morte do paciente.

Liou et al. (1997) realizaram estudo em 120 pacientes com doença de Parkinson e encontraram que o paraquate estava associado com um risco aumentado de desenvolver a doença degenerativa. O risco de desenvolver doença de Parkinson foi maior entre sujeitos que fizeram uso do paraquate do que entre os que fizeram uso de outros agrotóxicos. A associação entre a exposição e a doença foi dose-relacionada.

Costello et al. (2009) realizaram estudo do tipo caso-controle na Califórnia (EUA) envolvendo 361 casos de doença de Parkinson e 341 controles. O estudo avaliou a exposição dos indivíduos ao paraquate e ao maneb durante os anos de 1974-1999. A exposição a ambos agrotóxicos (aplicados no máximo a 500 metros de distância da

residência dos indivíduos estudados) aumentou o risco de desenvolvimento de doença de Parkinson em 75%, especialmente em indivíduos jovens (<60 anos).

Firestone et al. (2005) investigaram a associação entre agrotóxicos e a doença de Parkinson. No estudo do tipo caso-controle realizado com 250 pacientes portadores da doença de Parkinson e 388 indivíduos sadios (pareados de acordo com idade e sexo), os resultados sugeriram um risco aumentado de desenvolver a doença de Parkinson em indivíduos expostos ocupacionalmente a esses agentes.

Fong et al. (2007) realizou estudo de caso-controle em população com história de alta exposição ocupacional a agrotóxicos, particularmente herbicidas, como o paraquate. Foram avaliados 153 sujeitos portadores de doença de Parkinson idiopática e 155 indivíduos não portadores da doença. Os sujeitos foram comparados em relação a sexo, idade e origem. Também foram determinados os genótipos superóxido dismutase dependente de manganês (MnSOD) e quinona oxidoreductase 1 (NQO1). Sabe-se que indivíduos que carregam os alelos afetados de enzimas antioxidantes que participam cooperativamente na eliminação de espécies reativas de oxigênio derivadas do metabolismo decorrente da exposição a agrotóxico têm predisposição a desenvolver a doença de Parkinson.

Os resultados do estudo de Fong e outros (2007) evidenciaram a associação entre essa enfermidade e a exposição a herbicidas, com o Odds Ratio (OR) de 1,69 (95% IC; 1,07-2,65), mantendo-se significativa após ajustamento por idade, sexo e hábito de fumar. A distribuição dos genótipos mostrou-se significativa nos sujeitos com história ocupacional de exposição aos agrotóxicos, com OR de 2,49 (95% IC; 1,18–5,26, $p=0,0072$) para o alelo MnSOD C e de 2,42 (95% IC; 1,16–4,76, $p=0,0089$) para o alelo NQO1 T, respectivamente. Além do mais, a variante do genótipo combinado MnSOD/NQO1 foi significativamente associada com o elevado risco de desenvolvimento da doença de Parkinson (95% IC; 1,34–10,64, $p=0,0052$). Para os autores, esse estudo fornece evidências e suporta a hipótese de que as variantes susceptíveis dos gens MnSOD e NQO1 interagem com a exposição herbicidas e aumentam o risco para a doença.

4.5.4 Estudos experimentais de neurotoxicidade

O herbicida paraquate induz toxicidade sobre o sistema dopaminérgico nigrostriatal. Kang et al. (2009) investigaram o efeito do paraquate sobre os níveis de dopamina (DA) e glutatona na substância negra de camundongos. Camundongos machos C57/BL/6 com 7 semanas de idade foram tratados com salina (veículo) e paraquate (10 mg/kg, via i.p.) duas vezes por semana por três semanas consecutivas. As alterações na imunorreatividade da tirosina hidroxilase (TH), DA e seus metabólitos, e glutatona na substância negra foram medidas. O estudo sugere que injeções repetidas desse herbicida induzem neurotoxicidade dopaminérgica através da geração de estresse oxidativo, e que essa toxicidade está relacionada ao declínio da glutatona (GSH) na substância negra. O mecanismo de neurotoxicidade pode envolver especificamente o aumento do caminho oxidativo do metabolismo da DA através do acoplamento com o sistema GSH antioxidante na substância negra.

Para elucidar o papel do óxido nítrico na neurotoxicidade induzida pelo paraquate, Djukic et al (2007) realizaram um estudo com ratos Wistar usando a N(G)-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), um inibidor da óxido nítrico sintase (NOS) não seletivo, para avaliar os efeitos do óxido nítrico, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e desenvolvimento da peroxidação lipídica (LPO) durante a neurotoxicidade mediada pelo paraquate. Os resultados do estudo confirmaram o envolvimento do óxido nítrico na neurotoxicidade mediada pelo paraquate.

Somayajulu-nitu et al. (2009) avaliaram os efeitos da exposição intraperitoneal ao paraquate durante três semanas em ratos adultos. As análises bioquímicas e histopatológicas dos cérebros dos ratos revelaram aumento dos níveis de marcadores do estresse oxidativo e perda de aproximadamente 65% dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. Os ratos expostos ao paraquate também exibiram danos na habilidade do teste do rotor que foi evidenciado pela redução no desempenho de andar.

Fredriksson et al. (1993) realizaram um estudo para avaliar os efeitos neurotóxicos após a exposição neonatal ao paraquate e ao 1-metil-1-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Grupos de camundongos com idade entre 10 e 11 dias receberam 0,07 ou 0,36 mg/kg de paraquate, ou 0,3 ou 20 mg/kg de MPTP por via oral. A atividade motora espontânea neonatal foi testada no 18º dia de vida e a atividade motora espontânea adulta foi testada nos dias 60 e 120. Ao completarem 125 dias os animais foram sacrificados e os índices de dopamina e serotonina e seus metabólitos no

estriato foram analisados. Não foram observados distúrbios respiratórios ou no desempenho motor nos animais com 18 dias expostos a 0,36 mg/kg de paraquate. Os resultados dos testes de comportamento realizados nos animais com 60 dias de idade mostraram condições de hipoatividade marcante nos camundongos que receberam ambas as doses de paraquate e MPTP. No dia 120 de idade a hipoatividade persistiu e apareceu mais pronunciada. Também foi observada redução estriatal no índice de dopamina e seus metabolitos nos animais expostos ao paraquate.

Thiruchelvam et al. (2009) realizaram um estudo em camundongos C57BL/6 para verificar qual é o período crítico de exposição ao paraquate e maneb, isto é, em qual período do desenvolvimento a exposição pode alterar permanentemente o sistema dopamina (DA) nigrostriatal e aumentar sua vulnerabilidade para subseqüentes agentes neurotóxicos. Os animais foram tratados diariamente com salina, 0,3 mg/kg paraquate, 1 mg/kg maneb ou paraquate + maneb do dia 5 ao dia 19 pós-natal (PN). Na sexta semana, foi observada uma diminuição de 20% da atividade no grupo paraquate + maneb, com declínio posterior de 40% observado no sexto mês. Um grupo de animais foi desafiado na idade adulta com 10 mg/kg paraquate, 30 mg/kg maneb, ou paraquate + maneb por três semanas. Os camundongos expostos durante o desenvolvimento e desafiados na idade adulta foram os mais afetados, apresentando 70% de redução na atividade motora duas semanas após a última dose desafio. O estudo mostrou que a exposição ao paraquate durante o desenvolvimento e o desafio na vida adulta causa significativa redução na DA e contagens de células nigral. O autor sugere que o conjunto de resultados indica que a exposição durante o período de desenvolvimento pode produzir lesões progressivas e permanentes no sistema DA nigrostriatal, e aumentar a suscetibilidade dos adultos a esses agrotóxicos, sugerindo que a exposição a agentes neurotóxicos durante o desenvolvimento pode estar envolvida na indução de desordens neurodegenerativas e/ou alterar o processo de envelhecimento normal.

A exposição ao paraquate é responsável por diversos efeitos neurocomportamentais e perdas neuronais, bem como efeitos neuroquímicos, como a depleção da dopamina, além de ser um fator de risco e provável indutor da doença de Parkinson. A exposição ao paraquate durante o período fetal também pode causar efeitos neurotóxicos que podem se manifestar até a fase adulta.

Estudo 1

Ano: 2006

Espécie: Rato Wistar (ALPK: Apf SD)

Número de animais: 12/grupo/sexo

Doses: 15, 50 e 150 ppm

Via: Oral (dieta)

Tempo de exposição: 90 dias

Concentração do ingrediente ativo (pureza): 33,4% m/m técnico – 45,6% m/m dicloreto de Paraquate

Referência: Dossiê de registro submetido à ANVISA.

O objetivo do estudo foi avaliar o potencial neurotóxico do ingrediente ativo paraquate. Os animais experimentais foram expostos ao agrotóxico através da dieta por 90 dias.

Foi observado reflexo de postura corporal ligeiramente reduzido em cinco machos que receberam a menor dose, em 5 machos e 8 fêmeas expostos a 50ppm e em 3 machos que receberam 150 ppm da substância teste. Contudo, o respectivo controle também apresentou redução no reflexo de postura, sendo que quatro animais foram afetados neste grupo. Foi observado postura da cauda ereta em um animal do grupo não tratado, em 4 fêmeas que receberam a dose de 15ppm e em 3 machos e 3 fêmeas que receberam 150 ppm de paraquate.

No grupo que recebeu a maior dose, todos os machos apresentaram redução estatisticamente significativa no consumo de alimentos durante a primeira semana de tratamento e conseqüente diminuição de peso corpóreo na segunda semana, em relação ao grupo controle.

A necropsia dos animais detectou, em relação ao controle, ligeira degeneração de retina em um macho do grupo que recebeu 150 ppm. Também detectada desmielinização do nervo tibial em 5 fêmeas que receberam a maior dose e em dois animais do grupo controle.

O NOEL foi 150 ppm (10,2 a 11,9 mg de cátion paraquat/kg de peso corpóreo) para ratos machos e fêmeas.

4.6 Imunotoxicidade

A desregulação endócrina induzida pelo paraquate pode interferir com funções imunológicas, principalmente considerando a tríade de interação recíproca, ou tríade da influência regulatória, que se caracteriza pelas interações que ocorrem entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso (BURNS-NAAS; MEADE; MUNSON, 2001; ADER; COHEN, 1991).

Em ratos tratados por via intravenosa com paraquate, foi observado seu acúmulo na medula óssea, timo e baço (NAGAO et al., 1994). Na medula óssea o acúmulo foi observado em diferentes células sanguíneas, granulócitos, eritrócitos e megacariócitos. Esse acúmulo pode desencadear efeitos em células, mas também tecidos imuno-relacionados e, conseqüentemente imunotóxicos. Alterações estruturais de órgãos linfóides em coelhos (BUTLER; KLEINERMAN, 1971) e timo e baço de ratos expostos ao paraquate (CLARK; MCELLIGOTT; HURST, 1966).

Após a exposição a baixas doses de paraquate, um trabalhador agrícola desenvolveu glomerulonefrite, uma reação do tipo autoimune, provavelmente associada à presença de anticorpos contra membrana basal glomerular (STRATTA et al., 1988).

Os estudos encontrados sugerem que o paraquate possui potencial imunotóxico uma vez que provocou alterações em células e tecidos e a indução de reações auto-imunes.

5. Aspectos regulatórios – a situação internacional do registro do paraquate

Em 11 de julho de 2007, a Corte de Primeira Instância da União Européia (Case T-229/04) banuiu o Paraquate no âmbito de sua jurisdição em atendimento a demanda da Suécia, Dinamarca, Finlândia e Áustria (IEEP, 2007).

Hungria, Eslovênia e Suíça também baniram (DINHAM, 2003).

Vários países em desenvolvimento também baniram ou restringiram severamente o paraquate, como por exemplo, Indonésia, Kuwait e Malásia (DINHAM, 2003).

6. Conclusões e Recomendações

Os estudos encontrados na literatura científica demonstram que a exposição ao paraquate provoca efeitos de extrema gravidade para a saúde humana.

O paraquate também age sinergicamente com outros químicos como o fungicida maneb, potencializando seus efeitos neurotóxicos.

A exposição ao paraquate pode provocar em humanos danos em diversos sistemas: concentra-se nos tecidos alveolares e provoca fibrose pulmonar, o que leva a morte dos acometidos. Doses muito pequenas podem levar a morte de crianças e adultos.

Em situações de exposição aguda o paraquate atinge fígado, cérebro, rins, coração, adrenais e músculos, mas o principal dano ocorre nos pulmões, culminando em falência respiratória e morte. Mesmo nas situações em que a intoxicação aguda foi debelada ou em situações de exposição crônica, o paraquate possui o potencial de causar efeitos graves a longo prazo, como neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva, desregulação endócrina e genotoxicidade e até de perpetuar muitos desses efeitos para gerações subsequentes.

O paraquate apresenta toxicidade aguda para humanos de difícil tratamento clínico, que leva a falência de múltiplos órgãos, o que determina alta morbidade e mortalidade. Os efeitos de toxicidade aguda são mais comumente desencadeados nos pulmões, como o desenvolvimento de fibrose progressiva irreversível; nos rins, onde causa insuficiência renal por necrose tubular; e no fígado, causando insuficiência hepática.

Mesmo à exposição a pequenas doses, o pulmão é um órgão severamente afetado em intoxicados por paraquate e é o órgão preferencial de sua acumulação, onde determina a ocorrência de diferentes graus de lesão pulmonar. Os quadros clínicos geralmente se revestem de maior severidade, podendo se apresentar na forma de derrame pleural transitório, infiltrados pulmonares, doença pulmonar crônica e fibrose pulmonar, um quadro severo, irreversível e geralmente fatal. O quadro respiratório grave, evidenciado em diversos estudos da literatura, é geralmente responsável pelas altas taxas de mortalidade do paraquate, devido a sua toxicidade severa.

A alta mortalidade devido à exposição ao paraquate é um grave problema de saúde pública e pode estar diretamente relacionada à inexistência de tratamentos eficazes.

Diversos estudos já questionaram a efetividade das medidas terapêuticas, e a elevada taxa de mortalidade após a intoxicação pelo paraquate corrobora com essa afirmação. Em muitos casos onde ocorre dano pulmonar irreversível o tratamento busca aumentar a sobrevivência dos pacientes para a realização de posterior transplante de pulmão.

O paraquate pode ser detectado no cérebro em regiões sem barreira hematoencefálica ou pode atravessar a barreira hematoencefálica, sendo responsável por diversos efeitos comportamentais e perdas neuronais na substância negra, bem como efeitos neuroquímicos, como depleção da dopamina. Dessa maneira os estudos demonstram que esse herbicida pode ser considerado um fator de exposição importante no desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos como a indução de parkinsonismo.

A doença de Parkinson também pode se manifestar quando a exposição ao paraquate se dá na gestação e lactação. Durante esse período de exposição o paraquate também pode alterar o desempenho reprodutivo e toxicidade no desenvolvimento e no sistema pulmonar quando ocorre exposição in utero e durante a lactação. A passagem do paraquate pela barreira placentária foi comprovada em estudos com seres humanos.

O paraquate é um desregulador endócrino e como tal, é capaz de interferir com funções cruciais para a manutenção de funções essenciais à manutenção da homeostase, ao metabolismo, ao desenvolvimento neuronal e reprodutivo. Dentre os efeitos sobre o sistema endócrino após a exposição ao paraquate encontra-se: a alteração do mecanismo de sinalização mediado pela insulina, podendo causar hiperglicemia e diabetes mellitus não-insulina dependente; o aumento da liberação de catecolaminas, corticosteróides, causando aumento da glicose sanguínea e de glicogênio hepático, em condições onde não foi observada a formação de radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio.

Vários estudos apontam que o paraquate é um potente indutor de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o paraquate demonstrou genotoxicidade em testes in vitro e in vivo.

De acordo com a Lei brasileira N° 7.802/89 de 11 de julho de 1989 (BRASIL, 1989), fica proibido o registro de agrotóxicos, nas seguintes condições:

a) para os quais o Brasil não disponha de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;

- b) para os quais não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;*
- c) que revelem características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;*
- d) que provoquem distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;*
- e) que se revelem mais perigosos para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;*
- f) cujas características causem danos ao meio ambiente.*

Considerando a lei 7802 de 1989 e a elevada toxicidade aguda sobre o sistema respiratório e a ineficácia das medidas de tratamento, os efeitos neurotóxicos, efeitos sobre o sistema reprodutivo e desenvolvimento, diversas alterações sobre funções hormonais e efeitos mutagênicos, o paraquate deve ser banido das atividades agrícolas do Brasil.

7. Referências Bibliográficas

AFZALI, S.; GHOLYAF, M. The Effectiveness of Combined Treatment with Methylprednisolone and Cyclophosphamide in Oral Paraquat Poisoning. **Arch Iranian Med**, v. 11, n. 4, p. 387-391, 2008.

BARTLETT, R. M.; HOLDEN, J. E.; NICKLES, R. J.; MURALI, D.; BARBEE, D. L. BARNHART, T. E. CHRISTIAN, B. T.; DEJESUS, O. T. Paraquat is excluded by the blood brain barrier in rhesus macaque: An in vivo pet study. **Brain Research**, v. 1259, p. 74-79, 2009.

BENNETT, P. N.; DAVIES, D. S.; HAWKESWORTH, G. M. In vivo absorption studies with paraquat and diquat in the dog. **Proceedings of B.P.S.** 15th-16th, 1976.
Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1667371&blobtype=pdf>>.
Acesso em: 12 out 2008.

BOVE, J.; PROU, D.; PERIER, C.; PRZEDBORSKI, S. Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease. **The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 2, p. 484-494, 2005.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2009a. Índice Monográfico. **P01 – Paraquate**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/monografias/p01.pdf>. Acesso em 13/10/2009.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2009b. Agrotóxicos e Toxicologia. Informações Médicas de Urgência nas Intoxicações por Produtos Agrotóxicos. **Composto. Dipirilídicos (paraquat e diquat)**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/informad/pagina11.htm>. Acesso em 13/10/2009.

BROOKS, A. I.; CHADWICK, C. A.; GELBARD, H. A.; CORY-SLECHTA, D. A.; FEDEROFF, H. J. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. **Brain Research**, v. 823, p. 1-10, 1999.

BROWN, T. P.; RUMSBY, P.C.; CAPLETON, A. C.; RUSHTON, L.; LEVY, L. S. Pesticides and Parkinson's Disease—Is There a Link? *Environmental Health Perspectives*, v. 114, n. 2, p. 156-164, 2006.

CHEN, P.; CHEN, Z.; LI, A.; LOU, X. C.; WU, X. K.; ZHAO, C. J.; WANG, S. L.; LIANG L. P. Catalytic metalloporphyrin protects against paraquat neurotoxicity in vivo. **Biomed Environ Sci**, v. 21, n. 3, p. 233-238, 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B8JH5-4SSRK61-B-1&_cdi=43689&_user=685730&_orig=browse&_coverDate=02%2F29%2F2008&_sk=999789996&view=c&wchp=dGLbVIW-zSkzS&md5=d3cbbd2d08a31174a9508c09c6447cdb&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso: 12 out 2009.

CICCHETTI, F.; LAPOINTE, N.; ROBERGE-TREMBLAY, A.; SAINT-PIERRE, M.; JIMENEZ, L.; FICKE, B. W.; GROSS, R. E. Systemic exposure to paraquat and maneb models early Parkinson's disease in young adult rats. **Neurobiology of Disease**, v. 20, p. 360-371, 2005.

CHINTA, S. J.; RANE, A.; POKSAY, K.S.; BREDESEN, D. E.; ANDERSEN, J. K.; RAO, R. V. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program in dopaminergic cells: effect of paraquat. **Neuromol Med**, v. 10, p. 333-342, 2008.

CORY-SLECHTA, D. A.; THIRUCHELVAM, M.; DI MONTE, D. A. Letter regarding: "Paraquat: the red herring of Parkinson's disease research". **Toxicological Sciences**, v. 103, n. 1, p. 215-216, 2008.

COSTELLO S, COCKBURN M, BRONSTEIN J, ZHANG X, RITZ B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *American Journal of Epidemiology*

EUA ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY. **Human Percutaneous Absorption of Paraquat – Memorandum (MAR 29 1983).**

EUA ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY. **Paraquat; CASRN 1910-42-5.** 2009. Disponível em: <<http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0183.htm>>. Atualizado em: 9 jul 2009. Acesso em: 14 out 2009.

EUA ENVIROMENTAL PROTECTION AGENCY. **Review of Paraquat Worker M/L/A Biomonitoring Study.** Memorandum.

FIRESTONE, J. A.; SMITH-WELLER, T.; FRANKLIN, G.; SWANSON, P.; LONGSTRETH JR., W. T.; CHECKOWAY H. Pesticides and risk of Parkinson disease: a population-based case-control study. *Arch Neurol*, v. 62, p. 91-95, 2005.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WHO. **Pesticide residues in food - 2003 - Joint FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WHO Meeting on Pesticide Residues – PARAQUAT.** 59p. 2003. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr08.htm>>. Acesso em: 14 out 2009.

GRANT, H.; LANTOS, P. L.; PARKINSON, C. Cerebral damage in paraquat poisoning. *Histopathology*, v. 4, n. 2, p. 185-195, 1980.

HONORÉ, P.; HANTSON, P.; FAUVILLE, J. P.; PEETERS, A.; MANIEU, P. Paraquat poisoning. "State of the art". *Acta Clin Belg*, v. 49, n. 5, p;220-228, 1994.

HUGHES, J. T. Brain damage due to paraquat poisoning: a fatal case with neuropathological examination of the brain. *Neurotoxicology*, v. 9, n. 2, p. 243-248, 1988.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. INTERNATIONAL LABOUR ORGANISATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health and Safety Guide No. 51.**Paraquat. Health and Safety Guide.** Geneva, 1991.

LIU, H. H. et al. Environmental risk factors and Parkinsons disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology*, v. 48, p. 1583-1588, 1997.

POSECION, N. C.; OSTREA, E. M.; BIELAWSKI, D. M. Quantitative determination of paraquat in meconium by sodium borohydride-nickel chloride chemical reduction and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). **Journal of Chromatography B**, v. 862, p. 93-99, 2008.

PRASAD, K.; WINNIK, B.; THIRUCHELVAM, M. J.; BUCKLEY, B.; MIROCHNITCHENKO, O.; RICHFIELD, E. K. Prolonged toxicokinetics and toxicodynamics of paraquat in mouse brain. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n.10, p. 1448-1453, 2007.

RUIZ-BAILÉN, M.; SERRANO-CÓRCOLES, M. C.; RAMOS-CUADRA, J. A. Ingested Paraquat **Chest**, v. 119, p.1956-1957, 2001.

SAMAI, M.; HAGUE, T., NAUGHTON, D., GARD, P.R., CHATTERJEE, P.K. Reduction of paraquat-induced renal cytotoxicity by manganese and copper complexes of EGTA and EHPG. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 44, n. 4, pp. 711-721, 2008.

SCHMITT, G. C.; PANIZ, C.; GROTTTO, D.; VALENTINI, J.; SCOTT, K. L.; POMBLUM, V. J.; GARCIA, S. C. Aspectos gerais e diagnóstico clinicolaboratorial da intoxicação por paraquat. **J Bras Patol Med Lab**, v. 42, n. 4, p-253-243, 2006.

SERRA, A.; DOMINGOS, F.; PRATA, M. M.; Intoxicação por paraquat. **Acta Médica Portuguesa**, v. 16, p. 25-32, 2003.

SHIMADA, H.; HIRAI, K. I.; SIMAMURA, E.; HATTA, T.; IWAKIRI, H.; MIZUKI, K.; HATTA, T.; SAWASAKI, T.; MATSUNAGA, S.; ENDO, Y.; SHIMIZU, S. Paraquat toxicity induced by voltage-dependent anion channel 1 acting as an NADH-dependent oxidoreductase. **The Journal of Biological Chemistry**.

SHIMIZU, K.; OHTAKI, K.; MATSUBARA, K.; AOYAMA, K.; UEZONO, T.; SAITO, O.; SUNO, M.; OGAWA, K.; HAYASE, N.; KIMURA, K.; SHIONO, H. Carrier-mediated processes in blood-brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. **Brain Research**, v. 906, p. 135-142, 2001.

TINOCO, R.; TINOCO, R.; PARSONNET, J.; HALPERIN, D. Paraquat poisoning in southern Mexico: a report of 25 cases. **Archives of Environmental Health**, v. 48, n. 2, p. 78-80, 1993. Disponível em:
<[http://find.galegroup.com/gtx/retrieve.do?contentSet=IAC-
Documents&resultListType=RESULT_LIST&qrySerId=Locale%28en%2CUS%2C%29%3AFQE%3D%28JN%2CNone%2C34%29%22Archives+of+Environmental+Health%22%3AAnd%3ALQE%3D%28DA%2CNone%2C8%2919930301%24&sgHitCountType=None&inPS=true&sort=DateDescend&searchType=PublicationSearchForm&tabI](http://find.galegroup.com/gtx/retrieve.do?contentSet=IAC-Documents&resultListType=RESULT_LIST&qrySerId=Locale%28en%2CUS%2C%29%3AFQE%3D%28JN%2CNone%2C34%29%22Archives+of+Environmental+Health%22%3AAnd%3ALQE%3D%28DA%2CNone%2C8%2919930301%24&sgHitCountType=None&inPS=true&sort=DateDescend&searchType=PublicationSearchForm&tabI)

D=T002&prodId=AONE&searchId=R1¤tPosition=3&userGroupName=capex72 &docId=A13874515&docType=IAC>. Acesso em: 12 out 2009.

THIRUCHELVAM, M.; RICHFIELD, E. K.; GOODMAN, B. M.; BAGGS, R. B.; CORY-SLECHTA, D. A. Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. **Neurotoxicology**, v. 23, p. 621-633, 2002.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO/WHO). JMPR. Explanation. *Paraquat*. At the 1972 Meeting a minimum residue limit (MRL). **Paraquat**. 1972. Disponível em: <http://www.fao.org/ag/agp/agpp/Pesticid/JMPR/Download/81/Paraquat.PDF>. Acesso em 13/10/2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **196. Paraquat (AGP: 1970/M/12/1)**. 1970. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v070pr19.htm>>. Acesso em: 14 out 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **372. Paraquat (Pesticides residues in food: 1976 evaluations)**. 1976. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v076pr19.htm>>. Acesso em: 14 out 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **748. Paraquat (Pesticide residues in food: 1986 evaluations Part II Toxicology)**. 1986. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v86pr14.htm>>. Acesso em: 14 out 2009.

ZAIDI, A.; FERNANDES, D.; BEAN, J. L.; MICHAELIS, M. L. Effects of paraquat-induced oxidative stress on the neuronal plasma membrane Ca²⁺-ATPase. **Free Radic. Biol. Med.**

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Basic immunology: functions and disorders of the immune system**, Elsevier, 2008

ADDO, E.; POON-KING, T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. **Lancet**, v. 17, p. 1117-20, 1986. ADER, R.; COHEN, N. Conditioning of the immune response. **Netherlands journal of medicine**, Amsterdam, v. 39, n. 3-4, p. 263-73, 1991.

ALBERT, A. **Selective toxicity: the physico-chemical basis of therapy**. New York: Wiley, p. 173-211, 1973.

ANONYMOUS: Paraquat poisoning. **Lancet**, vol. 11, p.1018-1019,1971.

ANVISA. Paraquate. Índice Monográfico P01.Consulta Pública nº 60, de 26 de junho de 2007. **D.O.U de 27/06/2007.**

BARNETT, J.M.; MCGOWAN, J.J.; GENTRY, G.A. Arabinosylthymine: suppressor of hamster immunoglobulin M formation during primary immune response. **Infect Immun.** v. 28, n. 1 p. 160-162, 1980

BÁRSONY, J.; KERTÉSZ, F. Investigation of adrenal steroids and 25-hydroxy-cholecalciferol in human gramoxone poisoning. **Archives of toxicology - Supplement**, Berlin, v. 8, p. 280-283, 1985.

BAUER, C. A. **The effects of paraquat on various reproductive and growth parameters in first and second generation bobwhite quail.** Ph.D. Thesis, Indiana State University, Terre Haute. 70 pp, 1983.

BELIGASWATTE, A. M.; KULARATNE, S. A.; SENEVIRATNE, A.B.; WIJENAYAKE, P.; KULARATNE, W.K.; PATHIRAGE, L.M. An outbreak of fatal pneumonitis caused by contamination of illicit alcohol with paraquat. **Clinical Toxicology.** v. 46, n. 8, p. 768-770, 2008.

BENEDETTI, A.; COMPORTI, M. ESTERBAUER H. Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. **Biochim Biophys Acta**, v. 620, n. 2, p. 281-296, 1980.

BERLIN, A.; DEAN, J.H.; DRAPER, M.H.; SMITH, E.M.B.; SPREAFICO, F. **Immunotoxicology.** Dordecht: Martinus Nijhoff, 1987

BLANCHOUIN-EMERIC, N.; DEFAYE, G.; TOURY, R.; VONARX, V.; AUPETIT, B. The reoxidation of cytochrome P-450 by paraquat inhibits aldosterone biosynthesis from 18-hydroxycorticosterone. **Journal of steroid biochemistry**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 331-335, Sep. 1988.

BONNEH-BARKAY, D.; REANEY, S. H.; LANGSTON, W. J.; DI MONTE, D. A. Redox cycling of the herbicide paraquat in microglial cultures. **Molecular Brain research**, Amsterdam, v. 134, n. 1, 52-56, 2005.

BRAND, R. et al.. Sunscreens containing physical UV blockers can increase transdermal absorption of pesticides. **Toxicol Ind Health.** v. 19, n. 1, p. 9-16. 2003

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Informações Médicas de Urgência nas Intoxicações por Produtos Agrotóxicos.** Dipirilídicos

(paraquat e diquat). <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/informed/pagina11.htm>. Acesso em: 16 de outubro de 2009b.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Monografia. Paraquate. <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/monografias/p01.pdf>. Acesso em: 16 de outubro de 2009a.

BRAUN, N. et al. Lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in silver catfish (*Rhamdia quelen*) juveniles exposed to different dissolved oxygen levels. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 3, p. 811-814, jul./set. 2008.

BROOKER, M. R.; EDWARDS, W. Effects of the herbicide paraquat on the ecology of a reservoir. III. Fauna and general discussion. **Freshwater Biol.**, vol. 4, p.311 – 335, 1974.

BURNS-NAAS, L. A.; MEADE, B. J.; MUNSON, A. E. Toxic Responses of the immune system. In: KLAASSEN C. D.; AMDUR, M. O.; DOULL, J. (eds.) **Casarett & Doull's Toxicology: Principles of toxicology**. New York: Mc Graw-Hill, 2001.

BUS, J.S.; PREACHE, M. M.; CAGEN, S. Z.; POSNER, H. S.; ELIASON, B. C.; SHARP, C. W.; GIBSON, J. E. Fetal toxicity and distribution of paraquat and diquat in mice and rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 450-460, 1975.

BUTLER, C.; KLEINERMAN, J. Paraquat in the rabbit. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 28, n. 1, p. 67-71, Jan. 1971.

- CARR, R. J. G.; BILTON R. E.; ATKINSON, I. Toxicity of paraquat to microorganisms. **Appl. Environ. Microbiol**, vol. 52, p.1112-1116, 1986.
- CASALE, G. P.; VENNERSTROM, J. L.; BAVARI, S.; WANG, T. L. Inhibition of Interleukin 2 Driven Proliferation of Mouse CTLL2 Cells, By Selected Carbamate and Organophosphate Insecticides and Conengers of Carbaryl. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v.15, n.2-3, p. 199-215, 1993.
- CASTRO, R.; PRATA, C.; OLIVEIRA, L.; CARVALHO, M.J.; SANTOS, J.; CARVALHO, F.; MORGADO, T. Intoxicação por paraquat e terapêutica com hemocarboperfusão. **Acta Med Port**,v. 18, p. 423-432.
- CHEN, P.; LI, A.; ZHANG, M.; HE, M.; CHEN, Z.; WU, X.; ZHAO, C.; WANG, S.; LIANG, L. Protective effects of a new metalloporphyrin on paraquat-induced oxidative stress and apoptosis in N27 cells. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**. v. 40, n.2, pp.125-132, 2008.
- CHINTA, S.; RANE, A.; POKSAY, K.S.; BREDESEN, D.E.; ANDERSEN, J.K.; RAO, R.V. Coupling Endoplasmic Reticulum Stress to the Cell Death Program in Dopaminergic Cells: Effect of Paraquat. **Neuromol Med**. v. 10, PP.333-342, 2008.
- CHOMCHA, I.C.; TIAWILAI., A. Fetal Poisoning after Maternal Paraquat Ingestion During Third Trimester of Pregnancy: Case Report and Literature Review. **Journal of Medical Toxicology**, v. 3, n. 4, p. 182-186, 2007.
- CLARK, D. G.; MCELLIGOTT, T. F.; HURST, E. W. The toxicity of paraquat. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 23, n. 2, p. 126-32, Apr. 1966.
- CLARKE, M.; OXMAN A.D. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1. **The Cochrane Collaboration Review Manager Oxford**, Inglaterra, 2000.
- CONNING, D. M.; FLETCHER, K.; SWAN, A. A. B. Paraquat and related bipyridyls. **Br. Med. Bull.**, vol. 25, p. 245 – 249, 1969.
- CROME, R. Paraquat poisoning. **Lancet**, vol.1, p. 333 – 334, 1986.
- CUNNINGHAM, M. L., MATTHEWS H.B. Cell proliferation as determining factor carcinogenicity of chemicals: studies with mutagenic carcinogens and mutagenic noncarcinogens. **Toxicology Letters**, Amisterdam, v. 82/83, p 9-14. 1995.
- CURRY, J.P. The effect of diferent method of new sward establishment and the effects of herbeides Paraquat and Dalapon on the soil fauna. **Pedobiologia**, vol. 10, p. 329, 1970.

DANIEL, J. W.; GAGE, J. C. Absorption and Excretion of Diquat and Paraquat in Rats. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 23, p. 133-136, 1966.

DASTA, J. F. Paraquat poisoning: a review. **Am. J. Hosp. Phar.**, vol. 35, p. 1368-1372, 1978.

DAVIES, D.S. Paraquat poisoning: the rationale for current treatment regimes. **Hum Toxicol**, v. 6, n. 1, p. 37-40, 1987.

DE GORI, N.; FROIO, F.; STRONGOLI, C.; DE FRANCESCO, A.; CALO, M.; NISTICO, G. Behavioural and electrocortical changes induced by paraquat after injection in specific areas of the brain of the rat. **Neuropharmacology**, vol. 27, p. 201 – 207, 1988.

DESCOTES, J. **An Introduction to immunotoxicology**. Taylor and Francis, 1994

DIAL, C.A.B.; DIAL, N.A. Effects of paraquat on reproduction and mortality in two generations of mice. **Arch. Environ. Contam. Toxicol.**, 16, 759-764, 1987.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.; DUARTE, J. A.; SÁNCHEZ-NAVARRO, A.; REMIÃO, F.; BASTOS, M. L.; CARVALHO, F. Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment. **Critical Reviews in Toxicology**. v. 38, n. 1, pp.13-71, 2008.

DINIS-OLIVEIRA, R. J.; REMIAO, F.; CARMO, H.; DUARTE, J. A.; NAVARRO, A. S.; BASTOS, M. L.; CARVALHO, F. Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. **Neurotoxicology**. v.27, n.6, pp. 1110-1122, 2006.

D'SOUZA, U. J. et al.. Dermal exposure to the herbicide-paraquat results in genotoxic and cytotoxic damage to germ cells in the male rat. **Folia Morphol (Warsz)**. v. 65, n, 1, p. 6-10. 2006.

D'SOUZA, U. J., ZAIN, A., RAJU, S. Genotoxic and cytotoxic effects in the bone marrow of rats exposed to a low dose of paraquat via the dermal route. **Mutat Res**. v. 7, n. 581, p. 187-90. 2005

DJUKIC, M.; JOVANOVIC, M.C.; NINKOVIC, M.; VASILJEVIC, I.; JOVANOVIC, M. The role of nitric oxide in paraquat-induced oxidative stress in rat striatum. **Ann Agric Environ Med**, v. 14, n. 2, p. 247-252, 2007.

EDWARDS, C.A.; THONPSON, A.R. pesticides and the soil fauna. **Residue reviews**, 45, p. 1-79, 1973.

EISLER, R. **Paraquat hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review**. Ed. U.S. Fish and Wildlife Service. Biological Report 85 (1.22). Contaminant Hazard Reviews. 28 pp, 1990.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Paraquat. 2009. Disponível em <<http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0183.htm>>. Acesso em: 11 out. 2009.

ERICKSON, T.; BROWN, K. M.; WIGDER, H. GILLESPIE, M. A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. **The Journal of Emergency Medicine**, v.15., n.5, pp. 649-652, 1997.

FAIRSHTER, R.D. WILSON, A. F. Paraquat poisoning-manifestations and therapy. **Am J Med**, v. 59, n. 6, p. 751-3, 1975.

FITZGERALD; GOLDFIEN, 2004. Adrenal Medulla. In: GREENSPAN, F. S.; GARDNER, D. G. (eds.). **Basic & Clinical Endocrinology**. New York: McGraw Hill, 2004

FONG, C.-S.; WU, R.-M.; SHIEH, J.-C.; CHAO, Y.-T.; FU, Y.-P.; KUAO, C.-L.; CHENG, C.-W. Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. **Clinica Chimica Acta**. v. 378, pp. 136-141, 2007.

FREDRIKSSON, A.; FREDRIKSSON, M; ERIKSSON, P. Neonatal exposure to paraquat or MPTP induces permanent changes in striatum dopamine and behavior in adult mice. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, v. 122, p. 258-264, 1993.

FRYER, J. D.; HANCE, R. J.; LUDWIG, J. W. Long-term persistence of paraquat in a sandy loam soil. **Weed Res.** Vol. 15, p. 189-194, 1975.

GALLOWAY, T.; HANDY, R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. **Ecotoxicology**, v. 12, n. (1-4), p. 345-363, 2003.

GARRY, V. F.; TARONE, R. E.; KIRSCH, I. R.; ABDALLAH, J. M.; LOMBARDI, D. P.; LONG, L. K.; BURROUGHS, B. L.; BARR, D. B.; KESNER, J. S. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 109, n. 5, p. 495-500, 2001.

GAUDREAU, P.; FRIEDMAN, P.A.; LOVEJOY, F.H.J.R. Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. **Ann Emerg Med**, v.14, n. 2, p. 123-5, 1985.

GEAR, A. J. L. MD; Ahrenholz, D. H.; SOLEM, L. D. Paraquat Poisoning in a Burn Patient. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. v.22, n. 5, pp.347-351, 2001.

GIBSON, G. G.; SKETT, P. **Introduction to drug metabolism**. 2. ed. United Kingdom : Stanley Thornes, 1994.

GIL, H.-W.; YANG, J.-O.; LEE, E.-Y.; HONG, S.-Y. . The level and clinical significance of pancreatic enzymes in survivors of acute paraquat poisoning. **Clinical Toxicology**, v.47, n.4, pp. 308-311, 2009.

GIRI, S.N.; CURRY, D.L.; HOLLINGER, M.A.; FREYWALD, M. Effect of paraquat on plasma enzymes, insulin, glucose, and liver glycogen in the rat. **Environ Res**, v.20, n.2, p. 300-308, 1979.

GIRI, S. N.; CURRY, D. L.; STABENFELDT, G.; SPANGLER, W. L.; CHANDLER, D. B.; SCHIEDT, M. J. Effects of paraquat on plasma glucose, cortisol, catecholamines, and insulin in the beagle. **Environmental research**, New York, v. 30, n. 1, p. 80-88, Feb. 1983.

GOLDMAN, J. M.; LAWS, S. C.; BALCHAK, S. K.; COOPER, R. L.; KAVLOCK, R.J. Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid activity in the female rat. A focus on the EDSTAC recommendations. **Critical reviews in toxicology**, Boca Raton, v. 30, n. 2, p. 135-196, 2000.

GONZÁLEZ-POLO, R. et al.. Silencing DJ-1 reveals its contribution in paraquat-induced autophagy. **J Neurochem**. v.109, n. 3, p. 889-98. 209

GRAM, T. E.; OKINE, L. K.; GRAM, R. A. The metabolism of xenobiotics by certain extrahepatic organs and its relation to toxicity. **Annual review of pharmacology and toxicology**, Palo Alto, v. 26, p. 259-291, 1986.

GRAY JR., L. E. Xenoendocrine disrupters: laboratory studies on male reproductive effects. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 102-103, p. 331-335, 1998.

HADLEY, M. **Endocrinology**. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2000.

HALEY, T J. Review of the toxicology of paraquat (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridinium chloride). **Clin. Toxicol.**, vol. 14, p.1-46, 1979.

HAMPSON, E. C. G. M.; POND, S. M. Ultrastructure of canine lung during the proliferative phase of paraquat toxicity. **Br. J. Exp. Pathol.**, vol. 69, p.57 – 68, 1988.

HAN, J.F.; WANG, S.L.; HE, X.Y.; LIU, C.Y.; HONG, J.Y. Effect of genetic variation on human cytochrome p450 reductase-mediated paraquat cytotoxicity. **Toxicol Sci**, v.91, n.1, p. 42-48, 2006.

HERNÁNDEZ-SAAVEDRA, D., MCCORD, J. Superoxide induces cellular growth and apoptosis of cultured human peripheral blood Lymphocytes. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.** v.46, n. 5, p.533-8. 2008

HONORÉ, P.; HANTSON, P.H.; FAUVILLE, J.P.H.; PEETERS, A.; MAHIEU, P. Paraquat poisoning: *State of the Art.* **Acta Clinica Belgica**, v. 49, n. 5, 1994.

HUANG, C.-J.; YANG, M.I.-C.; UENG, S.-H. Subacute Pulmonary Manifestation in a Survivor of Severe Paraquat Intoxication. **American Journal of the Medical Sciences.** v. 330, n.5, pp. 254-256, 2005.

HUH, J. W.; HONG, S. B.; LIM, C. M.; DO, K. H.; LEE, J. S.; KOH, Y. Sequential radiologic and functional pulmonary changes in patients with paraquat intoxication. **Int J Occup Environ Health.** v.12, n. 6, pp.203–208, 2006.

ILETT, K. F.; STRIPP, B.; MENARD, R. H.; REID, W. D.; GILLETTE, J. R. Studies on the mechanism of the lung toxicity of paraquat: comparison of tissue distribution and some biochemical parameters in rats and rabbits. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 28, n. 2, p.216–226, May 1974.

INSTITUTE FOR EUROPEAN ENVIRONMENTAL POLICY (IEEP). Court of First Instance Quashes Commission Directive on Paraquat Due to Inadequate Assessment of Health and Environmental Risks, 20July2007. Disponível em http://www.ieep.eu/publications/pdfs/eu_policy/poll_and_health_20_july_2007%20-%20Paraquat%20ECJ.pdf . Acesso em 13/10/2009.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). Health and Safety Guide No.51. **Paraquat. Health and Safety Guide.** United Nations Environment Programme. International Labour Organisation. World Health Organization. Geneva, 1991.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS). **Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors**, 2002.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 39. PARAQUAT AND DIQUAT, 1984.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. **Paraquat.** 2003. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr08.htm>> Acesso em: 10 out. 2009.

JEE, S. H. et al.. Photodamage and skin cancer among paraquat workers. **Int J Dermatol.** v. 34, n. 7, p. 466-9. 1995

JONES, J. I.; CLEMMONS, D. R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine reviews**, Baltimore, v. 16, n. 1, p. 3-34, Feb. 1995.

KANG, M.J.; GIL, S.J.; KOH, H.C. Paraquat induces alteration of the dopamine catabolic pathways and glutathione levels in the substantia nigra of mice. **Toxicol Lett** v. 188, n. 2, p. 148-152, 2009.

KAVLOCK, R. J.; DASTON, G. P.; DEROSA, C.; FENNER-CRISP, P.; GRAY, L. E.; KAATTARI, S.; LUCIER, G.; LUSTER, M.; MAC, M. J.; MACZKA, C.; MILLER, R.; MOORE, J.; ROLLAND, R.; SCOTT, G.; SHEEHAN, D. M.; SINKS, T.; TILSON, H. A. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. **Environmental health perspectives**, Research Triangle Park, v. 104, suppl 4, p. 715-740, 1996.

KEARNEY, R C.; RUTH, J. M; ZENG, Q.; MAZZOCCHI, R. UV-ozonation of paraquat. **J. Agric. Food Chem.**, vol. 33, p. 953 -957, 1985.

KIMBROUGH, R. D. **Toxic effects of the herbicide paraquat**. supplement, Chest vol. 65, n.4, p.65-67, 1974.

KIMURA, K.; TAWARA, S.; IGARASHI, K.; TAKENAKA, A. Effect of various radical generators on insulin-dependent regulation of hepatic gene expression. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, Tokyo, v. 71, n. 1, p. 16-22, 2007.

KLIMEK, J.; SCHAAP, A. P.; KIMURA, T. Effect of paraquat on cytochrome P-450-dependent lipid peroxidation in bovine adrenal cortex mitochondria. **Biochimica et biophysica acta**, Amsterdam, v. 752, n. 1, p. 127-136, 1983.

KOLILEKAS, L.; GHIZOPOULOU, E.; RETSOU, S.; KOURELEA, S.; HADJISTAVROU, C.. Severe paraquat poisoning. A long-term survivor. **Respiratory Medicine Extra**. v. 2, pp.67-70, 2006.

KRALL, J.; BAGLEY, A. C.; MULLENBACH, G. T.; HALLEWELL, R. A.; LYNCH, R. E. Superoxide mediates the toxicity of paraquat for cultured mammalian cells. **Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 263, p. 1910–1914, 1988.

KUCIEL, R., MAZURKIEWICZ, A. Formation and Detoxification of Reactive Oxygen Species. *Biochem. & Mol. Biol.* v. 32, p. 183-186. 2004 IN: **Metabolismo de espécies reativas de oxigénio**, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa. Disponível em: <<http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/bio-II/download/trabalho-4-ROS.pdf>>. Acesso em 29 set 2009.

LEE, T. B. et al.. Differential induction of Mn-containing superoxide dismutase by paraquat in peripheral lymphocytes of normal subjects and gastric cancer patients. **Mol Cells**. v. 31, n.16, p:13-8. 2003.

LEROITH, D.; MCGUINNESS, M.; SHEMER, J.; STANNARD, B.; LANAU, F.; FARIA, T. N.; KATO, H.; WERNER, H.; ADAMO, M.; ROBERTS JR., C. T. Insulin-like growth factors. **Biological signals**, Basel, v. 1, n. 4, p. 173-181, Jul./Aug. 1992.

LHEUREUX, P.; LEDUC, D.; VAUBINST, R.; ASKENASI, R. Survival in a case of massive paraquat ingestion. **Chest**, v. 107, n. 1, p. 285-9, 1995.

LIN, J.L.; WEI, M.C.; LIU, Y.C. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning : a preliminary report. **Thorax**, v. 51, n. 7, p. 659-60, 1996

LINDQUIST, N. G.; LARSSON, B. S.; SOKOLOWSLD, A. L. Autoradiography of (14C) paraquat or (14C) diquat in frogs and mice: accumulation in neuromelanin. **Neurosci. Lett.**, vol. 93, p.1-6, 1988.

LOUREIRO, A. P, M., MASCIO, P. D. J., MEDEIROS, M; H. G. Formação de adutos exocíclicos com bases de dna: implicações em mutagênese e carcinogênese. **Quim. Nova**, v. 25, N. 5, p. 777-793. 2002

MASAOKA, T; SHIRAI, M; TAKAGI, H; YAMAMOTO, M; ARISHIMA, K.; AKAHORI, F. Constrictive effects of paraquat on the ductus arteriosus in fetal rats. **J. Toxicol Sci**, v. 19, n. 3, p. 151-154, 1994.

McDONAGH, B. J.; MARTIN, J. Paraquat Poisoning in Children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 45, p. 425-427, 1970.

MCKEAG, D.; MAINI, R.; TAYLOR, H. R. The ocular surface toxicity of paraquat. **British Journal of Ophthalmology**. v. 86, n.3, pp. 350-351, 2002.

MOLCK, A.M.; FRIIS, C. The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits. **Toxicology**, v.26, n. 122 (1-2), p. 123-32, 1997.

MOYER, J. R.; LINDWALL, C. W. Persistence and availability of paraquat in a Lethbridge clay loam soil. **Can. J. Soil Sci.**, vol.65, p.523 – 529, 1985.

MURRAY, R. E.; GIBSON, J. E. Paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys. **Toxicology and applied pharmacology**, New York, v. 27, p. 283-291, 1974.

NAGAMI, H.; NISHIGAKI, Y.; MATSUSHIMA, S.; MATSUSHITA, T.; YAJIMA, N.; USUDA, M.; HIROSAWA, M. Hospital-based Survey of Pesticide Poisoning in Japan, 1998–2002. **Int J Occup Environ Health**. v.11, pp. 11:180–184, 2005.

NAGAO, M.; ZHANG, W. D.; TAKATORI, T.; ITAKURA, Y.; YAMADA, Y.; IWASE, H.; OONO, T.; IWADATE, K. Identification and dynamics of paraquat in the bone marrow, thymus and spleen in rats using immunohistochemical techniques. **Nihon Hoigaku Zasshi**, Tokyo, v. 48, p. 3, p. 166-168, Jun. 1994.

NAITO, H.; YAMASHITA, M. Epidemiology of paraquat in Japan and a new safe formulation of paraquat. **Hum Toxicol**, v. 6, n. 1, p. 87-88, 1987.

NUGENT, N.; MCCORMICK, P.A.; ORR, D.J.A. Severe acute hepatitis in a burns patient. **Burns**. v.30, pp. 610–611, 2004.

OVIE, K-S; MOHAMMED, A.K.; THERESA, M. I. Acute Haematological Effects of Sublethal Levels of Paraquat on the African. Catfish, *Ciarías gariepinus (Osteichthyes: Clariidae)*. **Research Journal of Environmental Sciences**, v. 1, n. 6, p. 331-335, 2007.

O'SULLIVAN, S. P. Paraquat poisoning in the dog. **J. Small Anim. Pract.**, vol. 30, p. 361 – 364, 1989.

PAOLISSO, G.; D'AMORE, A.; VOLPE, C.; BALBI, V.; SACCOMANNO, F.; GALZERANO, D.; GIUGLIANO, D.; VARRICCHIO, M.; AND D'ONOFRIO, F.; Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. **Metabolism: clinical and experimental**, Baltimore, 43, 1426–1429 (1994).

PEIRÓ, A.M.; ZAPATER, P.; ALENDA, A.; RAMÍREZ, A.; GUTIÉRREZ, A.; MATEO, M.P.; M.; SUCH, J. Hepatotoxicity Related to Paraquat and Diquat Absorption. Through Intact Skin. **Dig Dis Sci** . v.52, pp.3282–3284, 2007.

PIMENTEL, D. Green revolution agriculture and chemical hazards. **Science of the total environment**, Netherlands, v.188, n. 1, p. 86-98, set. 1996.

POLOS, E.; MIKULAS, J.; SZIGETI, Z.; MATKOVICS, B.; HAI, D. Q.; PARDUCZ, A.; LEHOCZKI, E. Paraquat and atrazine co-resistance in *Conyza canadensis* (L.) **Cronq. Pestic. Biochem. Physiol.**, vol. 30, p.142 – 154, 1988. REPETTO, R.; BALIGA, S.S. Los plaguicidas y el sistema inmunitario: riesgos para la salud pública. **World Resources Institute**, 1996.

PONCE, P.; LOBOS, A.V.; BORDALO, J.; MOREIRA, J. Tratamento da intoxicação por paraquat. Plasmaferese vs hemodiálise. **Acta Med Port**, v. 7, n. 5-6, p. 193-6, 1986.

POSECION, N.C.; OSTREA, E.M.; BIELAWSKI, D.M. Quantitative determination of paraquat in meconium by sodium borohydride-nickel chloride chemical reduction and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). **Journal of Chromatography B**, v. 862, p. 93–99, 2008.

PRADO R, RIOBOO C, HERRERO C, CID A. The herbicide paraquat induces alterations in the elemental and biochemical composition of non-target microalgal species. **Chemosphere**, vol.76, n.10, p.1440-4, 2009.

PROUDFOOT, A.T.; STEWART, M.S.; LEVITT, T.; WIDDOP, B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. **Lancet**, v. 18, n. 2(8138), p. 330-2, 1979.

REDETZKI, H.M.; WOOD, C.D.; GRAFTON, W.D. Vitamin E and paraquat poisoning. **Vet Hum Toxicol**, v. 22, n. 6, p. 395-7, 1980.

RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. Genética do Câncer humano. In: _____ **Mutagênese ambiental**. Canoas: Ed. ULBRA, 2003. Cap. 2, p. 29-48.

RODGERS, K. E.; IMAMURA, T.; DEVENS, B. H. Effects of subchronic treatment with O,O,S-trimethyl phosphorothioate on cellular and humoral immune response systems. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 181, p. 310-318, 1985a.

RODVALL, Y., DICH, J., WIKLUND, K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. **Occupational Environment Medicine**, Helsinki, v. 60, n. 10, p. 798-801, out. 2003.

ROSE, M. S.; CRABTREE, H.C.; FLETCHER, K.; WYATT, I. Biochemical effects of diquat and paraquat. Disturbance of the control of corticosteroid synthesis in rat adrenal and subsequent effects on the control of liver glycogen utilization. **Biochemical journal**, London, v. 138, n. 3, p. 437-443, Mar. 1974.

RUIZ-BAILÉN, M.; SERRANO-CÓRCOLES, M.C.; RAMOS-CUADRA, J.A. Ingested Paraquat **CHEST**. v. 119, pp.1956–1957, 2001.

SAITO, M.; THOMAS, C. E.; AUST, S. D. Paraquat and ferritin-dependent lipid peroxidation. **Journal of free radicals in biology and medicine**, New York, v. 1, n. 3, p. 179-185, 1985.

SAMAI, M.; HAGUE, T., NAUGHTON, D., GARD, P.R., CHATTERJEE, P.K. Reduction of paraquat-induced renal cytotoxicity by manganese and copper complexes of EGTA and EHPG. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 44, n. 4, pp. 711-721, 2008.

SELGRADE, M. K.; DANIELS, M. J.; ILLING, J. W.; RALLSTON, A. L.; GRADY, M. A.; CHARLET, E.; GRAHAM, J. A. Increased Susceptibility to Parathion Poisoning Following Immune Cytomegalovirus Infection. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 76, p. 356-364, 1984.

SHAALTIEL, Y.; GLAZER, A.; BOCION, P. F.; GRESSEL, J. Cross tolerance to herbicidal and environmental oxidants of plant biotypes tolerant to paraquat, sulfur dioxide, and ozone. **Pestic. Biochem. Physiol.**, vol.31, p.13 – 23, 1988.

SHIMADA, H.; HIRAI, K.-I.; SHIMAMURA, E.; AND PAN, J. Mitochondrial NADH-quinone oxidoreductase of the outer membrane is responsible for paraquat cytotoxicity in rat livers. **Archives of biochemistry and biophysics**, New York, v. 351, p. 75–81, 1998.

SHIRAI, M.; ARISHIMA, K.; MASAOKA, T.; TAKAGI, H.; YAMAMOTO, M.; EGUCHI, Y.; AKAHORI, F. Effect of maternal paraquat administration on the fetal ductus arteriosus in the rat. **J. Vet Med Sci.**, v. 46, n. 2, p. 413-414, 1994.

SMITH, E. A.; MAYFIELD, C. Paraquat: determination, degradation, and mobility in soil. **Water Air Soil Pollut.**, vol. 9, p.439 -452, 1978.

SMITH, J. G. Paraquat poisoning by skin absorption: a review. **Hum. Toxicol.**, vol. 7, p.15 – 19, 1988.

SMITH, L. L. The toxicity of paraquat. Adverse Drug React. **Acute Poison Rev.**, vol. 1, p. 1-17, 1988.

SOMAYAJULU-NIȚU, M.; SANDHU, J.K.; COHEN, J.; SIKORSKA, M.; SRIDHAR, T.S.; MATEI, A.; BOROWY-BOROWSKI, H.; PANDEY, S. Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and Parkinsonism in adult rats: neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulations of Coenzyme Q10. **BMC Neurosci**, v. 27, n. 10, p. 88, 2009.

SONNENSCHN, C.; SOTO, A. M. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. **Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, Oxford, v. 65, n. 1-6, p. 143-150, 1998.

STAIFF, D. C.; DAVIS, J. E.; BUTLER, L. C. Gastric Availability of a Liquid Concentrate Formulation of Paraquat Dichloride Following Simulated Spillage on Soil. **Bull. Environm. Contain. Toxicol.** v. 24, pp. 555-561, 1980.

STRATTA, P.; MAZZUCCO, G.; GRIVA, S.; TETTA, C.; MONGA, G. Immune-mediated glomerulonephritis after exposure to paraquat. **Nephron**, Basel, v. 48, n. 2, p. 138-141, 1988.

STYNE. Growth. In: GREENSPAN, F. S.; GARDNER, D. G. (eds.). **Basic & Clinical Endocrinology**. New York: McGraw Hill, 2004

SULTAN, C.; BALAGUER, P.; TEROUANNE, B.; GEORGET, V.; PARIS, F.; JEANDEL, C.; LUMBROSO, S.; NICOLAS, J. Environmental xenoestrogens,

antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. **Molecular and cellular endocrinology**, Limerick, v. 178, n. 1-2, p. 99-105, 2001.

SUMMERS, L. A. The bipyridinium herbicides. Academic Press, London. 449 pp., 1980.

SUNTRES, Z. E. Role of antioxidants in paraquat toxicity. **Toxicology**. v.180, pp.65-77, 2002.

SWAN, A. A. B. Exposure of spray operators to paraquat. **Brit. J. industr. Med.**, v. 26, pp. 26, 322-329, 1969.

TALBOT, A. R.; FU, C. C. Paraquat intoxication during pregnancy: a report of 9 cases. *Vet. Hum. Toxicol.*, vol. 30, p.12 – 17, 1988.

TANAKA, K.; FURUSAWA, I; N. KONDO; TANAKA. K. SO₂ tolerance of tobacco plants regenerated from paraquat-tolerant callus. **Plant Cell Physiol.**, vol 29, p.743 – 746, 1988.

TERRY R. R.; DYSON, J.S.; MICHAEL, C; LANE, G. Deactivation of the Biological Activity of Paraquat in the Soil Environment: a Review of Long-Term Environmental Fate. **J. Agric. Food Chem.**, vol. 50, n.13, p. 3623–3631, 2002.

THIRUCHELVAM, M.; RICHFIELD, E. K.; GOODMAN, B.M.; BAGGS, R.B.; CORY-SLECHTA, D.A. Developmental Exposure to the Pesticides Paraquat and Maneb and the Parkinson's Disease Phenotype. **Neurotoxicology**, v.23, p. 621–633, 2002.

TILSON, H.A. Behavioral indices of neurotoxicity: what can be measured? **Am J Ind Med**. v.17, n.5, p.567–575, 1990.

VALERA, A.; PUJOL, A.; PELEGRIN, M.; BOSCH, F. Transgenic mice overexpressing phosphoenolpyruvate carboxykinase develop non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, Washington, v. 91, n. 19, p. 9151-9154, 1994.

VÍG, É.; NEMCSÓK, J. The effects of hypoxia and paraquat on the superoxide dismutase activity in different organs of carp, *Cyprinus carpio* L. **Journal of Fish Biology**, vol. 35, n.1, p. 23–25, 2006.

VOCCIA, I.; BLAKLEY, B.; BROUSSEAU, P.; FOURNIER, M. Immunotoxicity of pesticides: a review. **Toxicol Ind Health**. v. 15, n. 1-2, p. 119-32, 1999

WHITE, A.C. Status report on diquat and paraquat as aquatic herbicides.s.d. Disponível em: <http://www.apms.org/japm/vol04/v4p18.pdf>. Acesso em 13/10/2009.

WITSCHI, H. P.; KAWEN, S.; HIRAI, K-I; COTÉ, M. G. In vivo oxidation of reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate by paraquat and diquat in rat lung. **Chemico-biological interactions**, Amsterdam, v. 19, p. 143-160, 1977.

WOLFF, S. P.; JIAN, Z. Y.; HUNT, J. V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. **Free radical biology and medicine**, New York, n. 10, p. 339–352, 1991. BELIGASWATTE, A. M.; KULARATNE, S. A.; SENEVIRATNE, A.B.; WIJENAYAKE, P.; KULARATNE, W.K.; PATHIRAGE, L.M. An outbreak of fatal pneumonitis caused by contamination of illicit alcohol with paraquat. **Clinical Toxicology**. v. 46, n. 8, pp. 768-770, 2008.

WONG, R. C.; STEVENS, J. B. Bipyridilium herbicide toxicity in vitro: comparative study of the cytotoxicity of paraquat and diquat toward the pulmonary alveolar macrophage. **J. Toxicol. Environ. Health**, vol. 18 p. 393 – 407, 1986.

WONG, P.K. Effects of 2,4-D, glyphosate and paraquat on growth, photosynthesis and chlorophyll-a synthesis of *Scenedesmus quadricauda* Berb 614 . **Chemosphere**, vol.41, Issues 1-2, p. 177-182, 2000.